

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

562

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Nématollah KEYHANI

Né le 18 février 1908 à Téhéran (Iran)

ANALYSE DES PROPRIÉTÉS DÉFENSIVES DE L'ORGANISME VIS-A-VIS DES AGENTS INFECTIEUX

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

206

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Nématollah KEYHANI

Né le 18 février 1908 à Téhéran (Iran)

ANALYSE DES PROPRIÉTÉS DÉFENSIVES DE L'ORGANISME VIS-A-VIS DES AGENTS INFECTIEUX

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	CLOQUET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN. . . Pathologie médicale.
 BULLIARD. . Histologie.
 CATHALA. . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON. . . Physique.
 FEY. . . . Urologie.
 GALLIARD. . Parasitologie.
 GASTINEL. . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. . . . Physiologie.
 GIROUD. . . Histologie.
 HAGUENAU. . Pathologie médicale.
 HALPHEN. . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD. . . Pharmacologie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 JOANNON. . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME. . . Obstétrique.
 LANTUÉJOU. . Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE. . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN. . . Pathologie médicale
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 RICHEL. . . . Physiologie.
 SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
 SÈNÈQUE. . . Pathologie chirurgicale.
 TROISIER. . . Pathologie expérimentale.
 TURPIN. . . . Pathologie médicale.
 VIGNES. . . . Obstétrique.
 WILMOTH. . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE. . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET. . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI . .	} Clinique médicale.	BASSET. .	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCC . .	
AUBERTIN .		CADENAT .	
BRULÉ . .		GATELLIER.	
CHABROL. .		HEITZ-BOYER	
IRAY . .		MOURE. .	
DONZELOT .		QUÉNU. .	
DUVOIR . .		SCHWARTZ	
LIAN . . .		VELTER .	
PASTEUR VAL- LERY RADOT			
SÉZARY . .			
ECALLE . .	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT.			
LE LORIER .			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER. .			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE.	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Faible témoignage de ma
plus tendre affection, et de
toute ma reconnaissance
émue.*

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'hygiène de la Faculté
de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Conseiller technique du Ministre
de la Santé Publique.

Inspecteur général
des services techniques d'hygiène
à la Préfecture de Police.

Officier de la Légion d'honneur.

*Nous le remercions de nous
faire le très grand honneur
de présider cette thèse. Nous
le prions de recevoir ici
l'expression de notre respec-
tueuse gratitude et de notre
profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. NAVARRE

Sous-directeur de l'Institut d'hygiène
de la Faculté de Médecine de Paris.
Professeur de l'École de Médecine de Caen.
Chevalier de la Légion d'honneur.

*Il nous a accueilli avec
une grande bienveillance et
avec un intérêt marqué toutes
les fois que nous avons eu
recours à lui. Il a bien voulu
s'intéresser à notre travail,
nous éclairer et nous guider
de ses conseils avertis, dans
son élaboration.*

*Qu'il veuille trouver ici
l'expression de notre recon-
naissance.*

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

*Hommage de nos senti-
ments respectueux.*

A NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE TÉHÉRAN

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER ET DE PARIS

INTRODUCTION

On sait combien, depuis le début de l'ère Pastoriennne, l'immunologie s'est étendue dans sa marche rapide. Son développement poursuivi sans arrêt l'a entraînée au delà des frontières qui lui semblaient primitivement assignées.

Au fur et à mesure qu'elle s'affirmait comme discipline autonome, la lumière qu'elle projetait sur son propre domaine, s'est diffusée dans des territoires scientifiques voisins.

A l'origine on n'attendait d'elle que l'analyse patiente des propriétés défensives que l'organisme oppose à l'agression des agents infectieux, tout en espérant qu'elle pourrait déduire de ses recherches d'utiles méthodes préventives ou curatives, ainsi que des procédés susceptibles de rendre le diagnostic plus fidèle. Sans perdre de vue cette étude des réactions cellulaires ou humorales anti-microbiennes qui est sa raison d'être, son objectif principal, et qui fait d'elle un chapitre fort attachant de la physiologie, elle put élargir considérablement son champ d'action en scrutant le comportement de l'organisme non seulement vis-à-vis des germes infectieux, mais aussi à l'égard

des matériaux organiques provenant d'espèces animales différentes.

Grâce à l'exquise spécificité des anticorps, elle put établir la notion fondamentale de la diversité chimique des espèces.

En somme, la spécificité des antigènes, que la spécificité des anticorps dénonce, n'est que l'expression des ressources chimiques inépuisables mises par la nature à la disposition de la vie, et que celle-ci utilise de si admirable façon.

Ainsi l'intérêt qui s'attache à l'immunologie s'accrut du fait qu'elle se montra féconde en pénétrant dans le domaine plus vaste de la biologie générale.

Cela va sans dire qu'il faut s'attacher tout particulièrement aux études immunologiques qui se rattachent directement aux infections et aux moyens de les combattre.

CHAPITRE PREMIER

LA PRÉSENCE DES MICROBES

Les microbes sont des êtres déjà préexistants et non d'une génération spontanée. Cette vérité pratique est justifiée par toutes les observations des biologistes, des médecins, des chirurgiens, des hygiénistes, des industriels. C'est à Pasteur surtout que nous devons la solution du problème des générations spontanées; ses études ont eu une influence incalculable sur le développement de la médecine, de l'hygiène, de l'industrie, et ont été à l'origine de la plus grande révolution scientifique qu'ait enregistrée l'histoire de l'humanité. C'est Pasteur qui démontra d'une façon irrévocable que les fermentations sont dues à la présence, à la vie, au développement des microbes; c'est lui qui reconnut la double vie aérobie et anaérobie de la levure.

On a démontré que les microbes existent, ou tout au moins que certains microbes existent sous deux formes biologiques, l'une détruite à 58-60°, l'autre résistante à cette température, et que la forme résistante se transforme spontanément en la forme fragile. Cette modification conduit à la formation d'une

spore, c'est-à-dire d'une forme nouvelle, capable dans des milieux et conditions convenables de se transformer en un microbe identique à celui dont elle provient. Il nous semble préférable de considérer le microbe et sa spore comme deux formes d'un même être : la première correspondant à la vie active (forme végétative) avec les modifications qu'elle engendre dans l'être et, dans le milieu, la seconde correspondant à la vie latente (ou la mort apparente).

La dissémination des microbes se fait essentiellement par les eaux courantes, qui entraînent avec elles les microbes qu'elles renferment, et par l'air dans lequel le vent soufflant à la surface du sol et des eaux met en suspension les poussières microbiennes, ou les gouttelettes d'eau chargées de microbes. On peut donc dire que les microbes de l'air sont en général les microbes des eaux ou du sol, mobilisés et voyageant.

CHAPITRE II

CONDITIONS DE LA VIE DES MICROBES

Les microbes sont des êtres vivants: certaines conditions physiques et chimiques ne sont-elles pas nécessaires à la conservation et à la manifestation de leur vie, comme certaines conditions physiques et chimiques très strictes sont indispensables à la conservation et à la manifestation de la vie des animaux et des végétaux? Quelles sont donc les conditions de milieu indispensables à la vie, au développement, à la multiplication des microbes? Quelles sont les conditions qui en déterminent la mort apparente, ou la maladie, la faiblesse et la mort réelle?

Nous prendrons comme exemple les microbes qu'on trouve dans les infusions organiques en putréfaction et nous jugerons de leur vie ou de leur mort.

Le froid s'oppose à la putréfaction en mettant en état de mort apparente les microbes (forme végétative ou active), mais il ne stérilise pas. A une température généralement comprise entre 5 et 10°, les liquides organiques se peuplent lentement, mais pro-

gressivement. A une température beaucoup plus élevée, jusqu'à un optimum qui généralement ne diffère pas beaucoup de 40° (37 à 42°) l'envahissement microbien est beaucoup plus rapide. Au delà de cette température, la vie microbienne se ralentit, et pour une élévation de quelques degrés seulement cesse de se manifester (vers 42 à 45°). Ces faits nous amènent à considérer des températures minima, optima et maxima compatibles avec l'action vitale microbienne, tout en considérant un optima plus élevé pour les spores. On peut dire que la température mortelle pour la spore quelle qu'elle soit, n'est pas supérieure à 120° (maintenue 1/2 h.) en milieu humide, ni à 160° (maintenue 1/2 h.) à l'état sec (d'où la méthode de stérilisation).

La lumière et en particulier la lumière solaire agit-elle sur les microbes, soit pour favoriser, soit pour ralentir ou arrêter leur développement? Ce sont les rayons chimiques seuls, bleus ou violets qui agissent sur les microbes, selon la composition chimique du milieu.

La composition chimique du liquide dans lequel se développent les microbes exerce une influence parfois considérable sur leur multiplication et leur activité vitale. La pullulation s'établit plus vite et plus énergiquement en un milieu légèrement alcalin qu'en un milieu neutre et en un milieu neutre qu'en un milieu acide.

Il paraît au moins utile de grouper en deux catégories les matières constituantes du milieu : les unes

représentent les aliments du microbe qu'il emploie à la formation, à l'entretien, à la réparation de son protoplasma, ou aux dépens desquels il se fournit de l'énergie dont il a besoin pour vivre et se développer; les autres sont des substances minérales inassimilables dont la présence ou l'absence peut accélérer ou ralentir, exalter au maximum ou arrêter totalement un développement microbien.

Prenons l'exemple d'*Aspergillus niger* qui pousse très bien sur le liquide nutritif de Raulin. Laissons de côté les matières alimentaires et étudions le rôle de ses éléments minéraux. Le rôle considérable des deux sels de zinc et de fer de ce liquide est incontestable. Ainsi les résultats chimiques de l'activité vitale de l'*Aspergillus* varient suivant la composition du milieu, c'est-à-dire que les actes chimiques, qui accompagnent la vie microbienne, ne sont pas rigoureusement immuables; et s'il ne nous est pas permis, en raison de l'insuffisance des expériences, de dire que ces actes sont variés à l'infini, nous pouvons au moins conclure qu'ils peuvent être divers, et assez divers pour que l'on puisse aisément le constater. Voilà qui nous fait toucher du doigt la complexité des phénomènes de la vie, même chez les êtres les plus simples, auxquels nous aurions tendance à attribuer les règles de conduite les plus strictes et les moins nombreuses. Si pour chaque espèce microbienne nous avions fixé ces conditions spéciales, nous aurions fourni à la technique de l'isolement des espèces microbiennes un précieux instrument. Ainsi le sel d'argent dans la

proportion de 1 / 1 500.000 n. s'oppose à la germination des spores, que si ce sont des spores d'*Aspergillus niger*. Il ne s'oppose pas à la germination des spores des espèces et genres voisins : il est dans la série des agents défavorables ce que les sels de zinc et de fer sont dans la série des agents favorisants, c'est-à-dire spécifique vis-à-vis d'*Aspergillus niger*. On comprend combien il serait avantageux que nous connussions pour chaque microbe une substance spécifique agissant comme antagoniste sur lui et sur lui seul, et tout le parti qu'on pourrait tirer d'une telle connaissance, et dans la technique microbiologique de laboratoire et dans le traitement rationnel des maladies microbiennes.

Après cette incursion dans le domaine des moisissures, rentrons dans les généralités des microbes. Certaines substances ajoutées au milieu dans lequel se développent les microbes arrêtent ce développement en tuant microbes et spores. On désigne ces substances sous ce nom d'antiseptiques. Parmi les plus employés citons des sels de mercure et des sels d'argent : sublimé, biodure de mercure, nitrate d'argent ; les phénols et créosols ; l'aldéhyde formique, l'acide sulfureux, l'eau oxygénée, l'ozone, le chlore, le brôme, l'iode et quelques-uns de ses composés, les acides minéraux, les anesthésiques (éther et chloroforme), le fluorure de sodium, etc... Nous n'oublierons pas que les antiseptiques peuvent agir sur le milieu de culture et en altérer profondément les éléments : les sels des métaux lourds (mercure, argent) par exemple forment

avec les protéines des composés métallorganiques insolubles et inutilisables pour les microbes; l'aldéhyde formique, le chlore, l'iode, les acides forment avec ces mêmes protéines des composés divers, et il importe, en maintes études scientifiques de tenir compte de ces importantes transformations. Nous n'oublierons pas non plus que les antiseptiques sont en général des poisons protoplasmiques et non pas seulement des poisons microbiens, et qu'ils peuvent agir comme toniques sur les éléments de l'organisme.

L'usage des antiseptiques dans la pratique des traitements thérapeutiques est éminemment délicat, et dans chaque cas particulier, le clinicien aura à choisir l'antiseptique convenable, à la dose convenable.

Par l'examen d'une culture convenablement choisie, on a constaté que telle bactérie se dédoublait en deux heures, chacune des bactéries issues de celle-là se dédoublant à son tour après deux heures, ce qui conduit à la production en trois jours de 70 milliards environ. Cette observation conduit à la remarque suivante : les microbes infiniment petits et par cela même infiniment faibles, en apparence tout au moins, affirment leur infinie puissance en se multipliant à l'infini en un temps très court et en compensant l'infinie petitesse de chaque individu par le nombre infini de ses proches descendants. En ce qui concerne leur nutrition azotée, hydrocarbonée, ou autres substances, les microbes vivent :

1^o Aux dépens des tissus animaux ou végétaux;

2° Aux dépens des matières chimiques minérales.

Les microbes réagissent aux influences exercées par le milieu extérieur en se modifiant morphologiquement et physiologiquement. Ils s'adaptent aux conditions nouvelles dans lesquelles ils doivent vivre; ou bien dans un organisme malade du fait de l'intervention de causes indéterminées, le microbe trouve dans la composition nouvelle des humeurs et tissus de cet organisme, des conditions favorables à son développement, conditions que ne lui présente pas l'organisme normal.

CHAPITRE III

LES DIASTASES MICROBIENNES

En dehors des microbes pathogènes et de leurs toxines, il y a des microbes chimiques, agents essentiels des fermentations, qui s'appellent les ferments. Par les faits observés dans l'étude de la fermentation alcoolique, deux actes sont à considérer : un acte préparatoire ou digestif ou diastasique (intersion de la saccharose par la diastase invertine), et un acte essentiel, fermentatif ou vital. L'intersion de la saccharose dans la fermentation a, semble-t-il, la même signification biologique que son intersion dans la digestion des animaux supérieurs. C'est une transformation préalable ou digestive tendant à rendre assimilable, c'est-à-dire utilisable, une matière qui ne l'était pas.

Parmi ces microbes chimiques, les ferments de l'urée excrètent dans le milieu une diastase, l'uréase, qui indépendamment du microbe générateur, transforme l'urée en carbonate d'ammoniaque. Le microbe ne fait subir aucune transformation supplémentaire, s'il est présent. Donc les ferments de l'urée, en déversant leur diastase dans le milieu, lui communiquent

leur entier pouvoir transformateur ou de fermentation : la liqueur est, au point de vue fermentation, rigoureusement équivalente au microbe. En un second groupe, les ferments alcooliques et butyriques déversent dans le milieu, des diastases capables de transformer certaines matières du milieu pour les rendre utilisables dans la fermentation mais qui ne lui communiquent pas la propriété d'assurer la fermentation proprement dite, conservant pour eux-mêmes cette propriété. La liqueur n'est, au point de vue chimique, que partiellement équivalente au microbe. En un troisième groupe, nous plaçons le ferment acétique, qui ne fait pas passer de diastase dans le milieu, et qui doit être présent et agissant pour assurer l'entière fermentation acétique. Ce ferment ne communique au liquide sur lequel il s'étale, aucune propriété transformatrice quelconque; la liqueur demeure totalement passive au point de vue fermentation; le microbe seul est actif.

Quand nous étudierons les microbes pathogènes, nous en trouverons qui déversent dans le bouillon de culture ou dans l'organisme des substances capables de provoquer tous les accidents consécutifs à l'infection correspondante; nous en trouverons d'autres qui communiquent au milieu une partie seulement de leurs propriétés toxiques, de sorte que l'inoculation du bouillon sans microbe n'est pas équivalente à l'inoculation de la culture totale bouillon et microbe, car elle ne produit que quelques-unes de manifestations de l'infection; nous en trouverons

enfin qui ne communiquent au milieu aucune de leurs activités pathogènes, et qui doivent être nécessairement présents pour déterminer chacun des phénomènes élémentaires de l'infection. Dans la fermentation alcoolique tout au moins, la séparation que nous avons établie entre les faits diastasiques et les faits vitaux n'est pas aussi absolue que nous avons imaginé, puisque le fait vital n'est, somme toute, qu'un fait diastasique. Qu'il s'agisse de l'intervention du sucre par l'invertine ou du dédoublement du sucre interverti en alcool et acide carbonique par l'alcoolase, nous avons dans les deux cas un acte qui relève de la vie et de la levure : c'est l'élaboration de la diastase invertine ou alcoolase. D'autre part dans les deux cas, nous avons un fait chimique ou diastasique indépendant, au moment où il se produit, de la levure. L'invertine est une diastase *exocellulaire* diffusible dans le milieu ambiant; l'alcoolase est une diastase *endocellulaire* (c'est-à-dire qu'elle demeure dans le protoplasma générateur), qu'on groupe sous le nom générique de zymase. En faisant ci-dessous l'étude des microbes pathogènes, nous aurons à rechercher s'il existe chez eux une *endotoxine* qui représenterait par l'infection correspondante ce que l'alcoolase représente pour la fermentation alcoolique.

C'est parce que le rapprochement s'imposera à notre attention, que nous avons précisé les importantes notions que nous venons de résumer.

CHAPITRE IV

LES MALADIES MICROBIENNES

Les études antérieures nous permettront de faire d'intéressants rapprochements entre les microbes chimiques et leurs diastases d'une part, et les microbes pathogènes et leurs toxines d'autre part, et de ces rapprochements nous saurons tirer profit. Parmi les fermentations étudiées, il en est, les fermentations acétiques et butyriques par exemple, qui sont respectivement produites par des microbes d'une seule espèce; parmi les maladies microbiennes il en est aussi qui sont produites par une seule espèce (gonococcie par ex.). Parmi les fermentations, il en est, la fermentation alcoolique par exemple, qui peut être produite, avec des variantes de détails, par des microbes appartenant à des espèces différentes, voisines d'ailleurs morphologiquement et physiologiquement; parmi les maladies microbiennes, il en est qui peuvent être produites par des microbes de plusieurs espèces, voisines du reste (le choléra et les divers vibrions cholériques par exemple). Il existe un certain nombre de maladies de l'homme et des animaux qui relèvent du parasitisme microbien, c'est-à-dire de la présence,

du développement, de l'activité d'un microbe spécifique dans l'organisme, comme les fermentations relèvent de la présence, du développement, de l'activité des microbes spécifiques, dans certains milieux chimiques; on les appelle maladies microbiennes.

D'autrefois, un seul et même microbe, le bacille pesteux par exemple, est capable de provoquer cliniquement deux maladies différant nettement l'une de l'autre, chez l'homme et chez les animaux et présentant si l'on peut dire un polymorphisme clinique. Sans doute, qu'il s'agisse de peste bubonique ou de peste pulmonaire, on note la tuméfaction considérable de ganglions lymphatiques (superficiels dans le premier cas, bronchiques dans le second) et leur infiltration séro-sanguinolente; mais les symptômes généraux, l'évolution du mal et sa gravité diffèrent tant et si bien que les cliniciens en auraient fait sûrement deux maladies distinctes s'ils n'avaient considéré que leurs manifestations. Les études bactériologiques, en nous apprenant que les deux maladies sont produites par un même agent et qu'elles ne sont que des apparences différentes d'un même mal, ont fait faire un considérable progrès scientifique et pratique. La bacille pesteux n'est pas le seul microbe capable de provoquer des maladies symptomatologiquement différentes suivant la localisation essentielle du microbe. En voici, entre plusieurs autres, deux nouveaux exemples pris dans la pathologie humaine : celui du streptocoque pyogène et celui du bacille tuberculeux.

Parmi les microbes pathogènes, il en est qui pro-

voquent des maladies ayant de frappantes analogies entre elles, et qu'on peut dès lors considérer comme formant une famille naturelle patho-bactériologique. Tantôt les maladies produites sont marquées de quelques dissemblances cliniques, qu'il est, sinon très facile, au moins possible de reconnaître en dehors de toute analyse bactériologique; tantôt ces maladies sont assez semblables cliniquement pour que seul l'examen bactériologique permette de les séparer. Les streptocoques pyogènes, avons-nous dit, engendrent des maladies cliniquement diverses. On peut reconnaître dans le pus des furoncles, de l'anthrax, des abcès, des phlegmons, des ostéomyélites, etc... sinon toujours, du moins souvent la présence d'un microbe qui bactériologiquement, diffère du streptocoque et qu'on appelle le staphylocoque pyogène. C'est encore le cas de la fièvre typhoïde et du paratyphus. Nous savons qu'il y a un seul microbe tétanique, un seul microbe blennorragique; mais il y a plusieurs microbes capables de provoquer des suppurations, et des septicémies; il y a aussi plusieurs microbes engendrant le choléra, etc. Un microbe pathogène suffit à produire une maladie; mais en maintes circonstances, plusieurs microbes pathogènes sont présents et agissants. Dans ce cas-là, on parle de *Maladie microbienne mixte*. Ainsi les streptocoques et les staphylocoques pyogènes s'associent assez souvent au bacille typhique, et se trouvent également dans les fausses membranes diphtériques, associés au bacille diphtérique. On distingue parfois les infections

mixtes, dans lesquelles les microbes sont inoculés simultanément ou envahissent simultanément l'organisme, et les infections secondaires dans lesquelles l'un des microbes envahit un organisme déjà atteint par un premier microbe pathogène.

Un certain nombre de microbes, sont normalement présents en quelque cavité de l'organisme sans y révéler leur présence par quelque fait pathologique; mais ils engendrent des maladies quand certaines circonstances se présentent : le pneumocoque, le bacille diphtérique par exemple se rencontrent souvent dans la salive du sujet sain. Une maladie microbienne est causée par un microbe spécifique, mais à la condition expresse que certaines conditions soient réalisées; cette remarque a une importance médicale considérable. Pour lutter contre les maladies microbiennes, le médecin et l'hygiéniste cherchent alors à écarter les conditions dans lesquelles le microbe peut agir; s'ils y parviennent, ils ont atteint leur but, qui est moins de détruire le microbe que de le rendre inoffensif.

Il est des maladies contagieuses présentant avec les maladies microbiennes des ressemblances si manifestes qu'on ne saurait les rapporter à quelque cause de nature tout à fait différente, mais pour lesquelles on n'a pas pu jusqu'ici avoir le milieu de culture convenable, pour observer le microbe cause de la maladie. Telles sont la rougeole, la scarlatine, la variole, etc...

Il existe, outre les microbes, des parasites micros-

copiques généralement plus volumineux que les microbes, et qui sont le témoin de quelques maladies contagieuses de l'homme et des animaux, appartenant au groupe des protozoaires. Nous n'avons pas réussi à cultiver les protozoaires *in vitro*; nous les connaissons beaucoup moins bien que les microbes, au point de vue biologique. C'est d'abord la dysenterie amibienne, ensuite la maladie du sommeil et le paludisme. Enfin on peut rapprocher des protozoaires parasites plus que des microbes pathogènes, les spirochètes, et notamment le spirochète pâle, agent de la syphilis que jusqu'ici nous n'avons pas appris à cultiver et à modifier comme nous savons cultiver et modifier les microbes.

CHAPITRE V

LES TOXINES MICROBIENNES LES PROTÉINES TOXIQUES ET LES VENINS

1^o Les toxines microbiennes.

Nous avons reconnu, en étudiant les fermentations, que parfois le ferment déverse dans le milieu des diastases, agents de transformations chimiques, capables d'accomplir ces transformations en dehors de la présence du ferment qui les a secrétées : nous avons noté l'existence de l'invertine de levure, de la diastase amylolytique, du ferment lactique, de l'uréase des ferments ammoniacaux. Une idée s'impose : les bactéries pathogènes, ou du moins certaines d'entre elles (par ex. les bacilles tétaniques ou diphtériques) secrètent quelque substance, qui serait aux diastases, ce que les microbes pathogènes sont aux ferments, c'est-à-dire capables de produire des accidents pathologiques, comme les diastases produisent des transformations chimiques. On peut choisir comme exemple le cas du tétanos et celui de la diphtérie. On

a démontré que, dans le tétanos le bacille n'intervient que comme générateur de toxine. Nous ne pouvons pas ne pas rapprocher la toxine tétanique des diastases : elles se comportent toutes de semblable façon quand elles sont soumises aux mêmes agents ou aux mêmes influences. Toxines et diastases sont détruites à l'ébullition ; toxines et diastases sont solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, précipitées par l'alcool fort de leur solution aqueuse, mais non détruites; toxines et diastases sont très faiblement dialysables. Les diastases en quantité infiniment petite sont capables de produire des transformations chimiques, pondérablement infiniment grandes. Or les toxines peuvent, en quantité infiniment petite, produire des accidents infiniment graves, imposer une transformation biologique à une masse de matière vivante infiniment grande par rapport à la leur.

Chez le tétanique, le bacille se rencontre exclusivement dans les tissus de la plaie tétanigène. On peut au contraire, reconnaître la présence de la toxine tétanique dans le sang circulant. D'où l'on peut conclure que, dans le tétanos spontané de l'homme, il y a infection locale et intoxication générale. L'histoire de la toxine diphtérique est assez exactement calquée sur celle de la toxine tétanique. Nous devons considérer la diphtérie comme représentant le premier anneau de la chaîne qui réunit la maladie du type intoxication pure, à la maladie du type infection pure, les anneaux successifs de la chaîne étant

représentés par une série de maladies, dans lesquelles l'élément toxique perd de plus en plus sa valeur, tandis que l'élément infectieux prend une importance de plus en plus grande. Voilà un troisième et quatrième exemple de toxine microbienne: c'est la dysenterie des pays tempérés, ou bacillaire et le botulisme qui est une intoxication alimentaire.

Parmi les fermentations, il en est pour lesquelles le ferment cède au milieu, des diastases aptes à produire une partie des transformations fermentatives, mais seulement une partie, le reste relevant de l'activité propre du ferment : l'invertine de levure passe dans le milieu et y intervertit la saccharose; le sucre interverti subit ensuite l'action fermentative proprement dite. La diastase n'accomplit ici qu'une partie des transformations chimiques qui font passer la saccharose à l'état d'alcool et acide carbonique. Nous retrouvons en pathologie microbienne des faits équivalents : dans certaines infections les toxines engendrées par le microbe ne provoquent que quelques-uns des phénomènes de l'entière infection. Par exemple, l'hématolyse n'est que l'un des éléments de la symptomatologie de l'infection streptococcique, et non des plus constants; les cultures filtrées ne provoquent pas les autres manifestations de l'infection : on est donc conduit à rapprocher le streptocoque de la levure, et à dire qu'il déverse dans le milieu une toxine apte à provoquer une partie, mais une partie seulement des accidents qu'il engendre. Les streptococcies sont donc des infections-intoxications et non

des intoxications pures. Les staphylococcies par la sécrétion de la leucocidine, sont également des infections-intoxications.

Enfin de même que les ferments parmi les microbes pathogènes, il en est qui ne laissent diffuser dans le milieu, aucune toxine à laquelle on puisse rapporter les phénomènes morbides, ou quelque phénomène morbide tout au moins. En poursuivant notre parallèle entre les ferments et les microbes pathogènes, nous sommes amenés à rechercher si ceux-ci ne possèdent pas des endotoxines, qui ne pourraient être isolés que par désagrégation du corps microbien, d'une manière expérimentale ou automatique, comme il arrive après leur mort.

Notons enfin que les bouillons de cultures microbiennes renferment souvent des substances toxiques du groupe des ptomaïnes, chimiquement définissables et isolables, et qui sont éliminés par le rein dans les infections médicales. Il convient d'ailleurs d'insister sur ce fait capital : les toxines proprement dites sont spécifiques: les ptomaïnes ne le sont pas, une même ptomaïne pouvant se trouver dans des cultures de microbes très nettement dissemblables.

2° Les protéines toxiques et les venins.

L'injection intra-veineuse de peptone ou de protéoses (peptone de Witte, par ex.) détermine chez le chien, des accidents multiples dont les principaux sont la chute de pression artérielle et l'anurie, l'incoa-

gulabilité du sang, un état de stupeur profonde et la résolution musculaire, une production surabondante de lymphé, etc... Si l'on renouvelle l'injection de peptone, à la même dose et avec la même brusquerie, quand les accidents dus à la première injection (et notamment la dépression) ont disparu, on les voit réapparaître, mais avec une intensité et une durée moindre que la première fois. On a dit qu'une première crise d'intoxication peptonique ou de peptotoxie immunise, au moins partiellement, le chien contre une nouvelle injection semblable à la première, et cela pendant les premières heures suivant la première crise. On connaît nombre de substances autre que les peptones, qui, injectées dans les veines du chien, déterminent des accidents très analogues à ceux de l'intoxication peptonique, par exemple les extraits d'organes. Ces substances toxiques sont les protéines qui engendrent l'intoxication protéique ou de protéotoxie. Un autre groupe de substances toxiques à rapprocher des précédentes est celui du sérum toxique : la mieux étudiée et peut-être la plus intéressante de toutes est le sérum de l'anguille (et plus généralement des murénides). Le sérum d'anguille est extrêmement tonique pour le chien. Si l'on injecte dans les veines du lapin, de la peptone à la même concentration et aux mêmes doses relatives que chez le chien, il ne se produit aucun accident : l'animal ne manifeste rien d'anormal.

La peptone, très toxique pour le chien, est inoffensive pour le lapin. C'est là un très important résultat.

Alors que les poisons chimiques (glycosides et alcaloïdes, p. ex.) sont toxiques pour les diverses espèces d'animaux, ou tout au moins des vertébrés supérieurs, à des doses qui généralement ne diffèrent pas profondément, voici qu'une protéine toxique est très toxique pour une espèce (chien) et inoffensive, ou à peu près, pour une autre (lapin). Nous pouvons exprimer ces faits sous une autre forme : le chien est sensible à l'action toxique de la peptone et le lapin est réfractaire à cette action; ou encore le lapin présente vis-à-vis de la peptone une immunité (immunité naturelle), que le chien ne possède pas. Le sérum d'anguille enfin est très toxique pour le lapin comme pour le chien.

On peut conclure que maintes protéines ou maintes liqueurs protéiques sont toxiques pour les animaux (chien et lapin), quand on les injecte dans les veines. Pour les animaux d'une même espèce, toutes ces intoxications ont des caractères communs plus ou moins accentués selon l'espèce de protéine injectée, auxquels s'ajoutent des caractères complémentaires, divers en nature et en grandeur. Pour des animaux d'espèces différentes (chien et lapin par ex.), ces intoxications présentent encore des caractères communs, auxquels peuvent s'ajouter des caractères complémentaires selon l'espèce animale sur laquelle on expérimente.

Les venins sont en général équivalents aux protéines toxiques : les uns déterminent une intoxication qui ne diffère pas fondamentalement des intoxications protéiques (venins protéotoxiques); les autres

déterminent une intoxication très nettement distincte des intoxications protéiques, mais les différences observées tiennent à ce que l'intoxication protéique qu'ils engendrent est complétée, compliquée, parfois dissimulée par une intoxication supplémentaire, qu'on peut appeler spécifique (venins mixtes).

CHAPITRE VI

L'IMMUNITÉ ANTITOXIQUE SÉRO-PRÉVENTION (SÉRUM CONVALESCENT)

1^o L'immunité antitoxique.

A. IMMUNITÉ NATURELLE. IMMUNITÉ ACQUISE. — Les substances toxiques précédemment considérées, toxines microbiennes, protéines toxiques et venins, ne provoquent pas toujours et nécessairement des intoxications chez tous les animaux. Il est telle espèce animale, pour laquelle telle toxine est inoffensive; il en est telle autre, pour laquelle telle autre toxine est faiblement offensive, c'est-à-dire ne produit d'accidents que pour des doses 10 fois, 100 fois, 1.000 fois supérieures à celles qui suffisent pour engendrer des désordres graves et la mort chez la plupart des animaux. Dans le premier cas, l'animal est totalement réfractaire à l'action de la toxine, ou l'animal possède une *Immunité absolue* vis-à-vis de la toxine; dans le second cas, l'animal est peu sensible à la toxine, ou il possède une *Immunité relative* ou partielle vis-à-

vis de la toxine. Enfin telle espèce animale peut être à la fois sensible ou insensible à l'action d'une toxine, selon que celle-ci a été inoculée en telle ou telle région de l'organisme, selon que l'animal est jeune ou adulte, selon que les conditions physiologiques dans lesquelles il se trouve sont telles ou telles. On pourrait parler ici d'*immunité conditionnelle*, c'est-à-dire se manifestant dans des conditions déterminées, et non pas dans toutes les conditions, comme c'était le cas pour l'immunité absolue ou l'immunité relative. Ces trois immunités du reste sont dites *immunités naturelles* et en les désignant ainsi, on entend marquer qu'elles existent chez l'animal tel qu'il est dans l'état de la nature, c'est-à-dire sans avoir subi aucune préparation, sans avoir été soumis à aucun traitement, sans avoir été antérieurement intoxiqué par la toxine considérée. Donnons maintenant quelques exemples. Si l'on injecte dans les veines du lapin des doses de peptone 10, 50, 100 fois plus considérables, on ne provoque aucun des accidents de l'intoxication peptonique du chien. Le hérisson présente une immunité relative vis-à-vis du venin de vipère. Le rat et la souris résistent, sans aucun accident, à l'inoculation de doses considérables de toxine diphtérique, et enfin la poule résiste vigoureusement à la toxine tétanique. Il n'y a pas d'espèces animales très sensibles à l'action des toxines en général, ou peu sensibles, ou insensibles. Une espèce peut être réfractaire vis-à-vis d'une toxine et éminemment sensible vis-à-vis d'une autre : la souris par exemple est réfractaire à la toxine

diphtérique et présente une exquise sensibilité à la toxine tétanique.

D'après les essais de MM. G. Ramon, R. Richou et J. Descaux, on peut conclure que l'homme peut, en dehors de toute immunisation artificielle, recéler dans son sang de l'antitoxine staphylococcique, comme il est capable aussi de posséder un certain degré d'immunité anti-diphtérique naturelle.

Il n'y a toutefois, ainsi que nous avons pu nous en rendre compte, aucun rapport entre le taux de l'antitoxine diphtérique et celui de l'antitoxine staphylococcique chez le même individu.

Le plus souvent les humeurs des animaux réfractaires aux toxines ne sont pas antitoxiques. Dans certains cas tout au moins, l'immunité antitoxique semble résulter de ce que le poison ne présente pas d'affinité pour les éléments de l'animal réfractaire, tandis qu'il en présente pour ceux de l'animal sensible. On possède des méthodes de traitement des animaux sensibles aux toxines, qui permettent de les rendre plus ou moins fortement réfractaires à leur action et qui leur confèrent l'immunité vis-à-vis de ces toxines, ou vis-à-vis d'une quantité plus ou moins considérable de ces toxines. Une telle immunité, engendrée chez un animal naturellement sensible à la toxine est dite *immunité acquise*. On a pu immuniser le lapin ou autres animaux contre plusieurs doses mortelles de sérums d'anguille, contre des solutions diluées de venins ou de très petites doses des toxines tétaniques ou diphtériques, inoculées dans les veines. On

opère en pratiquant une série d'injections intraveineuses de ce même sérum à dose progressivement croissante, en commençant par des doses notablement inférieures aux doses minima mortelles. Cette méthode d'immunisation antitoxique ne permet pas de pousser très loin l'immunisation. On s'est donc appliqué à améliorer les procédés, de façon à pousser plus loin l'immunisation, sans risquer, en cours de route, une interruption du fait de l'apparition de la cachexie progressive et mortelle.

En général, on utilise pour la préparation, les toxines modifiées par la chaleur, par des agents chimiques convenablement choisis, ou bien par les sérums antitoxiques correspondants. Cette immunité antitoxique acquise est très puissante et de longue durée. Si après l'avoir réalisée, on cesse de pratiquer les injections de toxine, elle ne disparaît totalement qu'après de nombreux mois, voire des années. Mais elle ne se maintient pas invariable au maximum où on l'avait portée; la décroissance s'accroît progressivement. Il est nécessaire, si l'on veut conserver l'animal en état d'immunité maxima, de continuer régulièrement, de semaine en semaine ou au moins de quinzaine en quinzaine, à injecter des doses massives de toxines. Il est possible enfin d'immuniser un animal à la fois contre plusieurs toxines. Rappelons ici que l'immunité antitoxique naturelle est essentiellement cellulaire, le sérum sanguin ou les humeurs des animaux réfractaires n'étant pas antitoxiques. Par contre le sérum sanguin des animaux immunisés

contre une toxine ou contre un venin, renferme une antitoxine ou anti-venin, c'est-à-dire une substance (néoformée, puisque le sérum normal n'en contient pas) capable de neutraliser la toxine ou le venin.

On désigne sous le nom d'antigènes toutes les matières quelles qu'elles soient : cellules, microbes, protéines, toxines, venins, qui, injectées dans l'organisme, font acquérir au sérum de l'animal injecté une propriété nouvelle quelconque, se manifestant de façon spécifique à l'égard de l'élément qui a servi à la préparation.

On rattache cette propriété nouvelle à la présence dans le sérum d'un agent auquel on donne le nom général d'anticorps, quel qu'il soit et quelle qu'en soit la propriété. Mais cela ne prouve pas que le changement organique subi par les animaux du fait de l'immunisation se réduise à l'acquisition de cette propriété antitoxique du sérum et des humeurs.

Il pourrait y en avoir quelque autre car les physiologistes ont maintes fois constaté que la nature est riche en ressources diverses, et multiplie comme à plaisir, en les variant du reste, les agents qui doivent travailler à son plus grand bien. Par exemple il se pourrait que quelque transformation cellulaire eût rendu les animaux immunisés semblables à ces animaux réfractaires aux toxines et dont le sérum n'est pas antitoxique.

MM. G. Ramon et P. Nélis ont constaté que les sérums des indigènes habitant dans différentes régions du Congo Belge, ainsi que ceux des Pygmées

vivant sur un territoire bien isolé de ce pays, recèlent l'antitoxine diphtérique à un taux le plus souvent très élevé.

Les enfants noirs présentent une immunité antitoxique dont le degré est sensiblement plus élevé que chez les enfants européens du même âge.

Quelques rares cas de diphtérie confirmée bactériologiquement ont été constatés dans ces régions.

L'ensemble de ces recherches apporte de nouveaux arguments autorisant à considérer l'immunité antidiphtérique décelée chez les peuplades des régions plus ou moins isolées comme une immunité antitoxique humorale et générale, très vraisemblablement acquise grâce à des infections apparentes ou inapparentes par le bacille diphtérique.

Le sérum des animaux immunisés contre plusieurs doses mortelles d'une toxine ou d'un venin manifeste des propriétés antitoxiques.

De tels sérums d'ailleurs sont préparés dans un but thérapeutique afin de pouvoir à la fois recueillir aux dépens d'un seul animal, une grande quantité d'antitoxine, et se borner à en injecter de petites quantités pour appliquer, chez le malade, le traitement antitoxique. On admet que la neutralisation de la toxine par l'antitoxine se fait conformément à la loi des proportions définies. En plus, c'est un phénomène direct et général se manifestant pour tous les accidents provoqués par la toxine correspondante. D'autre part, l'antitoxine est spécifique, c'est-à-dire ne se produit que pour la toxine correspondante et

non pas pour une autre toxine. On sait que la neutralisation des toxines par les antitoxines n'est pas l'équivalent d'une réaction diastasique. Cette neutralisation est plus ou moins instantanée même quand les liqueurs sont très diluées; les transformations diastasiques ne sont pas instantanées et s'accomplissent d'autant plus lentement que les liqueurs sont plus diluées. En outre, la quantité de substances chimiquement transformée par la diastase ne dépend pas de la quantité de diastase présente. Nous avons reconnu, tout au contraire, qu'il existe un rapport constant entre le volume du sérum neutralisant et le volume de la toxine neutralisée. Enfin, dans l'acte diastasique, la substance chimique est transformée, et si l'on séparait la diastase de la substance transformée, on ne constaterait pas le retour de celui-ci à sa forme chimique primitive. On peut, au contraire observer, au moins en quelque mesure et au moins dans certaines conditions, ce retour à l'état de toxine, de l'élément toxique neutralisé par l'antitoxine.

Concluons donc que l'antitoxine supprime les activités toxiques de la toxine correspondante, mais ne supprime pas la toxine.

Les sérums antitoxiques sont donc préventifs, c'est-à-dire qu'introduits dans l'organisme d'un animal sensible à l'action de la toxine correspondante, ils lui permettent (au moins pendant les jours qui suivent l'injection) de supporter, sans présenter d'accidents l'inoculation d'une quantité de toxine capable de provoquer des troubles pathologiques, et même la

mort chez les animaux neufs. On appelle l'immunité ainsi conférée *Immunité passive* (la première observation en est due à Richet et Héricourt qui ont ainsi posé la base première de la sérothérapie, fondée sur cette immunité passive), l'opposant par cette dénomination à l'*Immunité active* qui se développe à la suite d'injections de toxines. Dans celle-ci, l'organisme fabrique lui-même l'antitoxine que renferment son sang et ses humeurs; dans celle-là, l'organisme ne fabrique pas d'antitoxine: il est protégé par celle qu'on lui fournit, et aussi longtemps qu'elle demeure en lui.

Il y a des degrés dans l'immunité passive comme il y en a dans l'immunité active. D'une façon très générale, on peut dire que toutes conditions étant égales, notamment quant à l'animal considéré (espèce, âge, poids, etc.) quant au mode d'introduction du sérum (sous-cutanée, intra-musculaire, intraveineuse, etc...) et quant à l'époque à laquelle se pratique l'essai d'immunité (à partir du moment de l'injection du sérum), la grandeur de l'immunité passive dépend de la quantité de sérum antitoxique injecté: elle est d'autant plus grande, que plus grande est cette quantité.

L'immunité passive diminue d'ailleurs progressivement et assez rapidement, comme si l'antitoxine était détruite, ou éliminée peu à peu de l'organisme.

On a dit parfois que l'injection de sérum antitoxique rend l'animal semblable à un animal active-

ment immunisé, au point de vue de la résistance à la toxine.

C'est exact, quant au résultat global (il ne se produit pas d'accidents à la suite de l'injection toxique); mais il est difficile d'affirmer que les mécanismes en jeu sont nécessairement les mêmes dans les deux cas : dans l'immunité passive, l'organisme se défend exclusivement par l'antitoxine qui existe en ses humeurs; dans l'immunité active, il y a bien de l'antitoxine formée, mais la possibilité d'une insensibilisation des éléments normalement sensibles à la toxine, n'est pas exclue.

Quant à l'immunité naturelle, elle relève d'un tout autre mécanisme que celui qui joue dans l'immunité passive: l'immunité naturelle est cellulaire, en général exclusivement; l'immunité passive est exclusivement humorale. La voie d'introduction du sérum antitoxique a une notable influence sur la grandeur de l'immunité passive qu'il confère.

La méthode des injections intraveineuses est la méthode des effets puissants et d'une durée un peu plus courte; la méthode des injections sous-cutanées est la méthode des effets faibles et d'une durée un peu plus longue.

On a pu facilement établir les lois de la durée et de la disparition d'une immunité passive dans le cas du sérum anticobraïque. Cette immunité est d'autant plus durable que plus grande a été la quantité de sérum injecté; mais la durée n'est pas proportionnelle à la quantité de sérum injecté : on constate en

effet que la quantité d'antitoxine détruite dans l'organisme ou éliminée de l'organisme en un temps donné, est d'autant plus grande que l'organisme en renferme davantage. Dans le cas du sérum antidiphtérique injecté chez l'homme sous la peau à la dose de 20 centimètres cubes par exemple, on peut reconnaître que le maximum de pouvoir antitoxique du sang n'est atteint qu'en quarante-huit heures, que ce maximum se maintient deux à trois jours, après qu'à ce pouvoir antitoxique diminue progressivement pour disparaître en trois semaines environ. D'où l'on peut conclure que les antitoxines, quelle qu'en soit l'origine, sont détruites dans l'organisme ou éliminées de l'organisme dans lequel on les a introduites. Les sérums antitoxiques sont-ils curatifs, c'est-à-dire introduits dans l'organisme, alors que les accidents ont déjà éclaté, et se développent? En arrêtent-ils l'évolution et les font-ils disparaître?

En effet le sérum antitétanique n'est pas curatif au sens médical du mot : il ne supprime pas les accidents tétaniques existants.

Il n'est même préventif, au sens médical du mot, que si son injection précède l'injection de toxine, ou si elle la suit d'assez près.

Le sérum antidiphtérique peut guérir le sujet présentant des accidents diphtériques.

L'injection unique et massive de sérum antidiphtérique loin d'être dangereuse, améliore les résultats obtenus par le traitement classique. Ce n'est donc pas uniquement dans les diphtéries bénignes ou moyennes

qu'il faudra l'employer, mais c'est au contraire dans les formes malignes que l'on peut en tirer le plus grand bénéfice.

Nous pouvons conclure enfin, que dans les questions sérothérapiques, chaque sérum doit être étudié pour son compte; et que généraliser hâtivement les résultats obtenus est éminemment imprudent.

B. IMMUNITÉ LOCALE TISSULAIRE ET CELLULAIRE.
DONNÉES EXPÉRIMENTALES. — Il est possible d'après Flaviano Magrassi, que même en présence de l'antitoxine diphtérique dans le sang circulant, l'organisme entier ou certains de ses tissus gardent leur sensibilité vis-à-vis de la toxine diphtérique.

En somme, l'effet de l'antitoxine est localisée principalement au niveau des cellules, et ceci grâce à « l'immunisation passive » de ces cellules et à la stimulation de l'activité antibactérienne des cellules « immunisées » par l'antitoxine.

L'auteur souligne que dans ce sens seulement on peut parler de l'immunité « tissulaire » et de l'immunité « cellulaire ».

Parmi les infections intestinales, la dysenterie, tout comme la diphtérie, produit une immunité antitoxique dont les fonctions dépendent de l'activité cellulaire. Enfin l'étude des infections à virus filtrables : vaccin variolique, virus herpéto-encéphalique, virus de la rage, etc., démontre l'existence de deux types d'immunité: « l'immunité locale » traduisant la résistance des cellules due à une fixation antérieure

du virus, sans intervention d'anticorps, et « l'immunité tissulaire » établie grâce à la présence d'anticorps (substance virulicide) au sein d'un tissu, malgré leur absence dans d'autres tissus du même organisme.

Une association de facteurs humoraux et cellulaires se trouve également à la base de l'immunité vis-à-vis des cocci-purulents. Elle varie sous l'influence de facteurs non spécifiques (perméabilité cellulaire, mobilisation de cellules), lors de l'application locale des antigènes (germes tués ou bouillon filtrats) dont l'effet principal est pourtant spécifique et consiste dans la production d'anticorps et la stimulation des tissus.

* C. IMMUNITÉ HÉRÉDITAIRE. — Certains organismes opposent à diverses agressions morbides, une résistance naturelle. Ils ont hérité de leurs ascendants, des qualités défensives, inhérentes à leur patrimoine, et ils les transmettent à leur tour à leur descendance. Cet état réfractaire, cette immunité spéciale transmissible de génération en génération, a les caractères d'une qualité héréditaire : elle doit être distinguée de l'immunité acquise. Celle-ci, qu'elle soit la conséquence d'un processus actif ou passif, ante ou post-natal, n'est qu'une adaptation individuelle aussi éphémère que l'individu lui-même : elle est une propriété somatique alors que la précédente est une propriété germinale.

De nombreux exemples d'immunité héréditaire

s'imposent à l'observation la plus superficielle. Ils peuvent être recueillis à des niveaux très différents de l'échelle des êtres vivants. Ils influencent surtout la morbidité relative des espèces, car certaines sont naturellement immunes, suivant l'expression de Ch. Nicolle, à des infections mortelles pour d'autres. Mais alors que l'étude des qualités héréditaires de résistance ou de sensibilité des espèces animales est encore très peu développée, celle des espèces végétales a déjà donné des résultats pratiques.

Il n'est pas douteux, enfin, que l'immunité héréditaire préserve l'homme de nombreuses agressions morbides, ou commande en partie la vulnérabilité relative de chacun. Mais l'étude de la pathologie humaine ne fournit guère à ce propos de données précises.

L'expérience clinique nous enseigne que les qualités héréditaires de l'individu le protègent plus ou moins bien contre la tuberculose, contre le cancer et contre diverses infections. Mais, comme le fait remarquer M. Turpin, l'analyse de ces qualités se heurte chez l'homme à de telles difficultés qu'il est peu probable que la solution de ce problème puisse être trouvée de ce côté.

Les expériences qui cherchent à prouver la réalité d'un état réfractaire, anti-infectieux héréditaire, doivent surtout compter, semble-t-il, avec une autre possibilité d'immunisation. L'immunité passive transmise pendant la vie intra-utérine par voie transplacentaire et, au-delà, par la sécrétion lactée, est un

moyen de protection indéniable. La réalité de la transmission par ces voies d'anticorps maternels, dont la persistance chez le nouvel hôte sera plus ou moins durable, est trop bien établie depuis Chauveau (1880), Erlich (1892), pour que son rôle éventuel ne soit pas considéré.

L'étude du complément parallèle aux épreuves des sélections, peut être la source des remarques intéressantes, puisqu'il semble bien établi que cette qualité sérique dépend d'un facteur génétique, récessif, indépendant du chromosome sexuel.

D. IMMUNITÉ CROISÉE. — Les auteurs ont étudié la constitution antigénique des microbes du groupe typho-paratyphique et l'immunisation croisée produite par ces espèces microbiennes. Les résultats qu'ils obtiennent, montrent que la distinction des races justifiée par l'origine des microbes et l'état pathologique qu'ils donnent chez l'homme et les animaux, ne l'est pas au point de vue antigénique, car les propriétés de leur sérum peuvent être fixées par des microbes nosologiquement différents. Il est probable que des immunités croisées, totales ou partielles, existent entre ces races.

E. IMMUNITÉ MIXTE. — Les auteurs ont observé que l'immunisation mixte du cobaye avec l'anatoxine diphtérique ou l'anatoxine dysentérique et avec le vaccin typhique, ne trouble pas du tout les deux processus, qui se développent indépendam-

ment (production d'antitoxine, agglutinine). Il faut donc exclure toute concurrence d'antigènes.

F. CHOLESTÉROL ET IMMUNITÉ. — A ce titre, il possède sans doute une fonction plastique architecturale. On connaît l'opinion classique de M. Minovici : tout le long des fibres nerveuses, mêlé à la myéline, il joue le rôle « d'isolant » vis-à-vis de l'influx nerveux qui parcourt les fibres.

Déjà, Parnas n'avait-il pas dit que le cholestérol joué le rôle de « ciment » des structures protoplasmiques?

D'autre part, on peut reprendre l'expression imagée de MM. Fourneau et Fouard : que le cholestérol est le véritable « portier de la cellule ».

Le cholestérol en grande abondance dans ces pseudo-solutions colloïdales que représentent le plasma et le milieu cellulaire, sensible à la présence des ions et aux moindres modifications de pH, participe aux phénomènes de tension superficielle, et joue son rôle dans les réactions intercolloïdales, susceptibles de se produire à tout instant.

Actuellement pour certains, la question des rapports du cholestérol et de l'immunité anti-infectieuse s'est posée de cette façon. Il a été soutenu que le cholestérol était capable de se précipiter dans certains foyers d'infections, pour constituer une véritable prison aux microbes et, de la sorte, former un barrage à l'infection. Telle serait la signification des dépôts du cholestérol, en particulier des calculs bi-

liaires qui se forment autour des bacilles typhiques, paratyphiques ou coli, servant de centre aux couches concentriques des calculs.

Enfin, on peut conclure que l'importance du cholestérol cellulaire est vitale, et que la « défense » de l'organisme serait sans doute considérablement diminuée si le cholestérol des cellules s'y trouvait à un taux insuffisant.

2^o Séro-prévention (sérum convalescent).

Charles Nicolle opérant en suivant les règles qu'il a énoncées le premier, a pu constater que, de façon presque constante, une première atteinte de typhus, même inapparent, laisse à sa suite une immunité et que presque toujours, la durée de cette immunité par première atteinte expérimentale est d'autant plus longue que cette atteinte a été plus grave. On ne saurait toutefois ériger ces constatations en règle formelle.

Les infections inapparentes confèrent ordinairement une immunité d'une durée plus courte que celle qui suit les infections à symptômes.

D'autre part, les races exposées depuis des siècles à la contagion, auront une résistance plus grande que celles venues des pays indemnes dans les pays contaminés.

L'existence d'une immunité, consécutive à une première atteinte naturelle ou expérimentale, est le

point de départ des recherches entreprises par la découverte d'une méthode de vaccination contre le typhus (Méthode de Weigl).

La constatation de la présence des substances protectrices dans le sérum des convalescents de typhus a conduit Charles Nicolle et E. Conseil à l'emploi de ce sérum pour la prévention du typhus. Ils ont constaté ensuite des propriétés analogues dans le sérum des convalescents de rougeole, et c'est de la constatation de ces propriétés qu'est sortie la méthode de séro-prévention de la rougeole.

Quoique la biologie de la scarlatine offre, comme on le voit, bien des points obscurs, son origine streptococcique paraît établie sur des bases assez solides pour qu'il soit possible d'en tirer un certain nombre de conséquences concernant les diagnostics, le traitement et la prophylaxie de la maladie.

C'est qu'en effet, deux conditions sont nécessaires pour l'éclosion d'un cas de scarlatine : la présence d'un germe sécrétant une toxine, un poison « érythrogène », mais aussi l'existence d'un état réceptif particulier, d'une sensibilité aux filtrats, qui se traduit par la constatation d'une réaction de Dick positive, laquelle est liée à l'absence d'antitoxine sérique. On conçoit que, suivant les cas, une contamination par un streptocoque hémolytique érythrogène réalise une infection banale chez un sujet déterminé et provoque chez un autre l'éclosion d'une scarlatine.

Voici les données concernant la réaction de Dick et la vaccination contre la scarlatine. Dans cinq hôpi-

taux de différentes parties du Canada, dans lesquels les infirmières en cours d'études ont reçu cinq doses ou plus de toxines streptococciques, on a enregistré une diminution de l'incidence de la scarlatine parmi les infirmières, comparativement aux années antérieures, où l'immunisation n'était pas effectuée. La vaccination par la toxine est maintenant adoptée d'une manière systématique dans ces hôpitaux depuis sept à huit ans.

L'Immunisation active ou passive des malades admis dans un hôpital d'enfants s'est accompagnée d'une réduction marquée de l'incidence de la scarlatine dans cet hôpital.

La toxine formolée détermine moins de réactions locales et générales que la toxine non modifiée. La proportion d'enfants rendus négatifs à l'épreuve de Dick par trois doses de toxine formolée, est approximativement la même que celle obtenue par cinq doses de toxine, pour les qualités employées au Canada.

A côté du sérum antitoxique du cheval, il est légitime d'accorder une place dans la prophylaxie de la scarlatine à l'emploi du sérum des convalescents.

En effet, l'immunité vis-à-vis de la scarlatine est bien loin de s'établir au cours de la convalescence avec la régularité qu'on observe pour la rougeole.

La vaccination contre la fièvre jaune a fait en ces dernières années des progrès considérables. L'emploi du virus neurotrope sous forme d'émulsion de tissu cérébral de souris blanche, accompagnée de sérum

protecteur, a donné de bons résultats. L'usage de virus neurotrope atténuée suivant la méthode de Laigret, sans sérum protecteur, permet de croire qu'une méthode pratique et active sera bientôt au point. La vaccination antivariolique mise à part, c'est la première fois qu'une méthode utilisant un virus vivant est appliquée chez l'homme.

Les idées sur la prophylaxie et le traitement de la polyomyélite semblent avoir acquis dans ces derniers temps une certaine netteté.

Il y a lieu d'admettre que les adultes sains possèdent en eux des substances immunisantes contre la polyomyélite. On doit, par conséquent recommander le procédé prophylactique consistant à prendre, aux parents sains jouissant de l'immunité, de 20 à 40 centimètres cubes de sang et à injecter ce sang par voie intramusculaire aux enfants en danger de contagion.

CHAPITRE VII

L'ANAPHYLAXIE. HYPERSENSIBILITÉ. INTOLÉRANCE. IDIOSYNCRASIE. ALLERGIE. LE PROBLÈME DE LA DÉSENSIBILISATION

1^o L'anaphylaxie.

Les extraits glycéринés de tentacules d'actinies, de moules, d'éponge, sont toxiques pour le chien en injection sous-cutanée, et, pour une dose suffisante déterminent la mort. Si la dose injectée ne suffit pas pour tuer l'animal, mais le rend malade quelques jours, on constate qu'une seconde injection faite tardivement (un mois par ex. après la première) à la même dose que la première, ou même à une dose notablement moindre, suffit pour provoquer la mort, ou tout au moins des accidents extrêmement graves : la chute de pression, la polypnée et la diminution de la coagulabilité du sang. La première injection de l'un de ces poisons a sensibilisé le chien à son action toxique. On dit que le chien a été anaphylactisé, ou est en état d'anaphylaxie (c'est là le phénomène de Ch. Richet).

Comme ces accidents se produisent plus brusquement chez les chiens anaphylactisés que chez les chiens neufs (accidents foudroyants), on a parlé de choc anaphylactique. Le retour à la santé, après la crise, se fait assez rapidement, ce qui a conduit à parler de crise d'anaphylaxie. On admet qu'il y a une période d'incubation d'anaphylaxie; elle varie semble-t-il, avec la substance toxique, mais n'est pas inférieure à dix jours. A partir de la fin de la période d'incubation, on peut considérer une période d'anaphylaxie croissante (1 à 2 semaines), durant laquelle la sensibilité de l'animal à l'action toxique croît progressivement, suivie d'une période d'anaphylaxie constante, se maintenant pendant très longtemps (des mois à coup sûr, peut-être des années). Si chez le lapin, on injecte par voie parentérale du sérum de cheval, frais ou conservé, chauffé à 57° ou non chauffé, à faible dose ou à dose considérable, il ne se produit pas d'accidents précoces ou tardifs : le sérum de cheval est inoffensif pour le lapin. Si on répète à quelques jours d'intervalle (7 à 8 jours) cette injection sérique, on constate qu'après quelques injections, le sérum produit, même à faible dose, des accidents qui, selon le degré de préparation de l'animal, sont légers ou graves, et selon la voie d'introduction, locaux ou généraux, immédiats ou tardifs; en effet le sérum de cheval est toxique pour le lapin préparé, ou sensibilisé, ou anaphylactisé par et pour le sérum de cheval (phénomène d'Arthus). Les injections répétées de sérum de cheval, pratiquées chez le lapin ont engen-

dré un état d'anaphylaxie, ou pour mieux préciser de séro-anaphylaxie.

Le sérum de cheval n'est pas la seule liqueur apte à engendrer l'anaphylaxie du lapin; on peut lui substituer mainte autre liqueur, par exemple du lait dégraissé, du blanc d'œuf, une solution de gélatine ou de peptone, de la salive mixte humaine etc. Nous sommes donc autorisés à rapprocher de la séro-anaphylaxie une ovo-anaphylaxie, une gélantino-anaphylaxie, une pepto-anaphylaxie, qui n'en diffèrent nullement. En vérité toutes ces anaphylaxies sont équivalentes entre elles et équivalentes à la séro-anaphylaxie. On a démontré que les substances anaphylactisantes du sérum, du blanc d'œuf, etc... sont les protéines qu'ils contiennent. De même, nous dirons que les substances du sérum, du blanc d'œuf, etc... toxiques pour les animaux anaphylactisés sont les protéines de ces liqueurs. Ces résultats conduisent à désigner sous le nom de protéo-anaphylaxie, les anaphylaxies dont il a été question ci-dessus : séro, lacto, ovo, gélantino, pepto, salivo anaphylaxies. On sait que les faits de la crise d'anaphylaxie sont la conséquence d'une excitation produite par la substance toxique sur un élément anatomique rendu sensible à son action par la préparation de l'anaphylaxie. L'injection sous-cutanée du sérum de cheval chez le lapin séro-anaphylactisé ne produit que des accidents modérés (l'absorption se fait lentement), alors que l'injection intraveineuse produit des accidents graves. Les injec-

tions fractionnées de sérum, espacées de quelques minutes, permettent d'introduire dans l'organisme des lapins séro-anaphylactisés, sans provoquer autre chose que des accidents légers, des quantités de sérums; les mêmes injectées en une seule fois, eussent conduit à des accidents remarquablement graves. Ces quelques notions pourront sans doute recevoir des applications importantes en *sérothérapie humaine*, quand il faudra pratiquer une injection de sérum chez un sujet en ayant antérieurement subi une ou plusieurs.

Quels sont les rapports entre l'anaphylaxie et l'immunité?

L'anaphylaxie, d'une façon générale, est une réaction précoce de l'organisme aux injections de protéines inoffensives ou toxiques; l'immunité est une réaction assez lointaine de l'organisme aux injections de toxines et protéines toxiques.

2^o Hypersensibilité. Intolérance.

Idiosyncrasie. Anaphylaxie. Allergie.

Il existe en pathologie des accidents bien différents de ceux qui relèvent de l'intoxication de l'organisme. Si l'on reste sur le terrain de la clinique, il est déjà facile de constater que ces accidents d'intolérance ont un certain nombre de caractères communs sur lesquels Ravaut a insisté le premier : ils n'apparaissent que chez certains individus; ils se produisent sous

l'influence de doses non toxiques; ils peuvent avoir une symptomathologie semblable malgré une étiologie différente, et, inversement se présenter sous des aspects différents bien que dus à la même cause; ils obéissent à une thérapeutique toute différente de celle que l'on a coutume d'opposer aux accidents d'intoxication.

Depuis longtemps déjà, les observateurs avaient remarqué que certains de ces accidents survenaient parfois dès le premier contact avec la substance nocive (désigné par les auteurs français sous le terme d'idiosyncrasie), alors que d'autres fois, ils n'éclataient qu'après des contacts répétés avec cette substance.

L'idiosyncrasie, intolérance congénitale, spontanée et primitive, s'oppose aux intolérances qui ne surviennent qu'après des contacts multiples ou, tout au moins, après un contact préparant avec la substance qui va devenir nocive.

MM. A. Sezary et G. Mauric réservent à l'ensemble de ces dernières la dénomination de réactions allergiques.

L'étude clinique seule des phénomènes allergiques les montre assez différents les uns des autres. La brusquerie ou la lenteur d'apparition des accidents après le contact de la substance nocive, la diversité des manifestations, l'évolution rapide ou relativement traînante marquent déjà des différences.

Mais c'est l'étude des réactions aux tests cutanés

qui, plus facilement que la clinique, montre ces différences.

Il importe enfin de remarquer que, quel que soit le mode d'exploration employé, c'est toujours la même réaction que l'on obtient pour un état allergique donné. Pour les auteurs précédents, l'allergie vasculo-humorale, est synonyme de celui d'anaphylaxie. Sur ce point, ils partagent complètement l'opinion de M. Tzanck qui écrit justement : « Toute anaphylaxie est de l'intolérance, mais toute intolérance n'est pas de l'anaphylaxie. » C'est dire que l'intolérance est le phénomène général et l'anaphylaxie le cas particulier.

Toutefois, M. Sezary a montré que les tests cutanés seuls, ne nous renseignent pas sur les hypersensibilités parenchymateuses viscérales.

Au total, et pour schématiser, sans tenir compte des cas d'association, il résume ce qui précède dans le tableau suivant qui marque bien la signification relative des divers états d'intolérance :

HYPERSENSIBILITÉ ou INTOLÉRANCE

CONGÉNITALE ACQUISE

(IDIOSYNCRASIE) (ALLERGIE)

_____ | _____

VASCULO-HUMORALE

TISSULAIRE

(ANAPHYLAXIE)

(ALLERGIE TISSULAIRE)

3^o Le problème de la « désensibilisation spécifique » dans l'anaphylaxie.

Ainsi les méthodes dites de « désensibilisation spécifique », font disparaître, pendant un temps plus ou moins prolongé, les phénomènes cliniques, mais l'état de sensibilisation biologique persiste, chaque fois qu'on le recherche par la cutiréaction.

En faisant pénétrer dans l'organisme d'une façon répétée l'antigène nocif, on n'a donc pas obtenu « une désensibilisation » au sens propre du mot.

D'ailleurs, la clinique elle-même vient démontrer que la désensibilisation n'est qu'apparente. Après avoir laissé un certain temps l'organisme désensibilisé loin de l'antigène, si on le remet au contact de cet antigène, il retrouve immédiatement son hypersensibilité clinique : la sensibilisation n'avait donc été que masquée; les injections répétées, les cutiréactions quotidiennes ou les ingestions répétées de l'antigène sensibilisant, n'avaient fait qu'accoutumer l'organisme à l'antigène. Si l'organisme est désaccoutumé, par suite de l'éloignement prolongé de l'antigène, les manifestations cliniques se reproduisent.

La soi-disant « désensibilisation » humaine n'est donc qu'une accoutumance temporaire. Pour MM. Pasteur, Vallery-Radot, G. Mauric et M^{me} A. Hugo, dans le cas de l'animal, comme dans celui de l'homme, il n'y a pas « désensibilisation » mais seulement « protection temporaire ». M^{lle} Lucie Adelsber-

ger résume que, chez l'homme hypersensible, il est bien possible de réaliser une désensibilisation temporaire partielle, mais qu'il n'est guère possible de déterminer artificiellement une désensibilisation complète allant jusqu'à l'état durable de l'antianaphylaxie.

Cependant, l'hypersensibilité peut céder spontanément et cesser complètement. Il ne semble pas y avoir de différence fondamentale, à ce sujet, entre désensibilisation spécifique et non spécifique.

CHAPITRE VIII

LES SÉRUMS PRÉCIPITANTS ET LES SÉRUMS AGGLUTINANTS. LES SÉRUMS BACTÉRIOLYTIQUES. HÉMATOLYTIQUES ET L'ALEXINE

1^o Les sérums précipitants et les sérums agglutinants.

On a injecté à plusieurs reprises des liqueurs filtrées de cultures microbiennes sous la peau d'animaux pour les immuniser contre les toxines contenues dans ces liqueurs. Si l'on recueille le sérum des animaux ainsi préparés et si on le mélange, en proportions convenables, avec le liquide filtré, supposé absolument liquide, dont on s'est servi pour leur préparation, on constate qu'il apparaît dans un tel mélange, lentement et progressivement, une opalescence tout d'abord, une précipitation fine et légère et ensuite, dont les particules finissent par se déposer au fond du liquide. Les divers sérums ici considérés sont des immunsérums; on les désigne sous le nom de sérums précipitants. Leur propriété précipitante est rapportée à l'action de substances qu'ils renferment et qu'on

appelle *précipitines*, lesquelles, par définition, sont des immunisines, puisque elles se trouvent dans des immunsérums et leur confèrent une de leurs propriétés caractéristiques.

D'une façon générale, on peut dire (sous réserve de quelques exceptions) que l'injection répétée d'une liqueur albumineuse dans l'organisme d'un animal communique à son sérum la propriété précipitante, ou comme on dit encore, fait apparaître une précipitine dans son sérum. Donc, à côté des précipitines microbiennes que nous avons d'abord reconnues, il convient de placer des précipitines chimiques, ou albumino-précipitines, ou protéo-précipitines. Les précipitines sont détruites par la chaleur, en 1/2 heures à 65-70°, et à la température ordinaire après quelques semaines. Les sérums précipitant les liqueurs microbiennes sont spécifiques; les sérums précipitant les protéines le sont aussi. Pratiquement on admet que cette loi des spécificités est universellement valable, ce qui permet d'appliquer la réaction à la reconnaissance très délicate des protéines; ensuite la réaction permet de caractériser l'espèce animale ou végétale dont dérive la protéine considérée.

A côté des sérums précipitants, il y a des sérums agglutinants, c'est-à-dire capables d'agglomérer en amas plus ou moins volumineux des particules se trouvant en suspension homogène dans un liquide, par exemple des microbes ou des cellules. Supposons que nous disposons : 1° du sérum d'un animal qui a reçu plusieurs injections d'une culture microbienne

donnée (bacille typhique, ou vibron cholérique, par exemple) pratiquées comme pour l'immunisation; 2^o d'une culture bien homogène du microbe correspondant, en milieu liquide (bouillon par ex.). Mélangeons le sérum et la culture plus ou moins rapidement (selon la proportion et selon sa puissance, selon la nature du microbe, selon la température des liqueurs), l'aspect de la culture se modifie profondément : la culture était uniformément trouble avant l'addition du sérum; on voit s'y former peu à peu un précipité floconneux, fin d'abord, plus épais ensuite, qui tombe lentement au fond du tube où il constitue un dépôt très nettement visible; le liquide de culture est redevenu parfaitement clair et limpide. Le sang et son sérum ne sont pas les seuls liquides agglutinants : le liquide d'œdème consécutif à une compression veineuse, la lymphe, les exudats séreux sont agglutinants aussi; le liquide céphalo-rachidien, l'humeur aqueuse par contre, ne le sont pas.

Les hématies peuvent être agglutinées comme les microbes. L'agglutination est considérée comme la conséquence de l'action d'une substance contenue dans les sérums agglutinants et qu'on appelle *agglutinine*. Les sérums agglutinants sont, par définition, des immunsérums et les agglutinines sont des immunisines. Dans l'agglutination d'ailleurs, les microbes agglutinés ne sont pas tués, ils peuvent se multiplier à l'infini dans le sérum agglutinant lui-même. L'agglutination est spécifique, c'est-à-dire que le sérum n'agglutine que le microbe ayant servi à la prépara-

tion du fournisseur de sérum. Grâce à cette spécificité, on a pu utiliser les sérums agglutinants à la caractérisation des espèces microbiennes. Voici par exemple des microbes qu'on a isolés d'une eau d'alimentation : s'agit-il de bacilles typhiques, de paratyphiques, de colibacilles? Grâce à cette spécificité on a pu parfaire le diagnostic délicat, par la méthode de séro-diagnostic, laquelle consiste à étudier les propriétés du sérum du malade et notamment ses propriétés agglutinantes. Cette méthode donne d'excellents résultats pour les infections typhiques; peut-être en pourrait-elle donner de bons pour quelques autres infections; tous les microbes pathogènes ne sont pas sans doute également aptes à engendrer des agglutinines; tous les microbes pathogènes ne sont pas également aptes à s'agglutiner. L'agglutination des microbes par les sérums agglutinants est un phénomène double; elle comprend d'abord la définition de l'agglutinine sur le microbe, et ensuite l'agglutination proprement dite : ce second phénomène ne se produit d'ailleurs pas toujours et nécessairement après le premier; il dépend de la constitution du milieu. La seconde, pourrait-on dire, correspond à la réunion en amas des éléments agglutinables, sensibilisés à l'action agglutinante des sels par l'agglutinine. Peut-être eût-il été sage de substituer au terme agglutinine, le terme sensibilisine, car l'agglutine n'est pas, à vrai dire, un agent d'agglutination : ce sont les sels des sérums agglutinants qui sont les agents agglutinants pour les éléments sensibilisés.

2^o Les sérums bactériolytiques, hématolytiques et l'alexine.

Si on injecte une certaine quantité de culture de vibron cholérique dans le péritoine du cobaye immunisé contre lui, on constate, en faisant des prises du liquide péritonéal à divers moments après l'injection, que les vibrions subissent d'importantes transformations. Au lieu des microbes mobiles, de formes si typiques, qu'on avait inoculés, on trouve des éléments arrondis, des granulés immobiles, se colorant moins fortement par les réactifs histologiques que ne se coloraient, sous l'influence du même traitement, des vibrions normaux. Cette transformation granuleuse des vibrions dans des conditions spécifiées, a reçu le nom de *phénomène de Pfeiffer*. Comme cette transformation entraîne la mort des vibrions, on a parlé d'action bactéricide ou microbicide, mais généralement on parle plutôt de bactériolyse et d'action bactériolytique. Le phénomène de Pfeiffer s'observe aussi hors de l'organisme : si on mélange sous le microscope du sérum du cobaye immunisé contre le vibron cholérique et une certaine quantité d'une culture de ce vibron, on voit la transformation granuleuse se produire exactement comme elle se produit dans le péritoine du cobaye immunisé. Cette observation est intéressante, car elle montre que dans la transformation granuleuse du vibron *in vivo*, le sérum seul, ou mieux la sérosité

péritonéale seule intervient (et non quelques cellules, globules blancs ou cellule endothéliale du péritoine). Cela conduit à parler de sérum et d'humeurs bactéricides ou bactériolytiques. On rapporte le pouvoir bactériolytique, dont nous nous occupons, à une *bactériolysine*. Le pouvoir bactériolytique est assez instable : le choléra-sérum qui est à la fois agglutinant et bactériolytique, perd son action bactériolytique, mais conserve son pouvoir agglutinant, quand on le chauffe à 55°. La bactériolyse est spécifique *in vivo* et *in vitro*. Cette observation a fourni un moyen d'identification remarquablement simple et précis pour les vibrions, tout au moins, et pour les quelques microbes qui présentent le phénomène de la bactériolyse.

Il est facile de rendre au choléra-sérum chauffé à 55° le pouvoir bactériolytique qu'il a ainsi perdu, ou comme on dit encore, de réactiver le choléra-sérum désactivé par chauffage à 55° : il suffit de lui ajouter du sérum frais de ce cobaye neuf, ou d'autres sérums : de chien, de lapin, de cheval, de rat, d'homme, etc... Il est d'autre part facile d'activer un sérum frais de cobaye neuf : il suffit de lui ajouter du choléra-sérum désactivé à 55°; (une très petite quantité ajoutée suffit du reste à activer une grande quantité de sérum frais normal). Ces observations conduisent à imaginer que le choléra-sérum actif renferme deux substances : l'une thermolabile, détruite par chauffage de une heure à 55°, l'autre thermostable résistant à cette température. La première est une immunisine spéci-

fique du choléra sérum; elle n'existe pas dans le sérum normal. La seconde est une substance banale existant dans tous les sérums d'espèces diverses; elle n'est du reste pas plus abondante dans le sérum d'un animal immunisé que dans le sérum d'un animal neuf appartenant à la même espèce zoologique. D'après les expériences, on admet que la bactériolyse peut résulter de l'action successive de deux substances dont nous avons reconnu la nécessité, à condition que la substance thermostable agisse la première. La substance thermostable est une immunisine en raison de son origine. C'est la substance thermolabile qui, à vrai dire, est bactériolysine; mais lui donner ce nom serait regrettable, car elle n'est bactériolytique qu'à condition de rencontrer des vibrions préparés pour subir son action ou, comme on peut encore dire, sensibilisés à son action. On a proposé d'appeler la substance thermostable substance sensibilisatrice ou simplement *sensibilisatrice*, parce qu'elle sensibilise le vibron cholérique à l'action bactériolytique de la seconde substance. On a proposé encore d'appeler la substance thermolabile *alexine*, ou complément, parce que, dit-on, son action complète l'action de la substance thermostable sur les vibrions.

Enfin les sensibilisatrices sont des immunisines comme les antitoxines, antivenins et précipitines, etc... Les sérums bactériolytiques dirons-nous, renferment une sensibilisatrice qui, en se fixant sur le vibron correspondant lui confère la propriété qu'il ne possédait pas, de consommer l'alexiné existant en tout

sérum, qu'il soit sérum normal, ou immunsérum.

Les vibrions ne sont pas les seuls éléments organisés susceptibles de subir une modification profonde sous l'influence d'immunsérum correspondant; nous étudierons maintenant l'*hématolyse*, c'est-à-dire une modification profonde que les globules rouges, ou hématies, peuvent subir sous l'influence d'immunsérums correspondants et dans des conditions et par un mécanisme identique. L'hématolyse ou dissociation du complexe constitué par le stroma globulaire et par l'hémoglobine, se produit sous mainte influence. On la provoque *in vitro*, en ajoutant au sang défibriné 2 ou 3 volumes d'eau distillée, ou d'éther, ou de sérum provenant d'animaux de certaines autres espèces, ou de toxines microbiennes convenablement choisies, ou de certains venins.

On reconnaît qu'il y a eu hématolyse : 1^o à ce que le sang hématolysé est devenu translucide et de couleur plus sombre, rouge cerise au lieu de rouge vif; 2^o à ce qu'après centrifugation, il demeure également rouge dans toutes ses couches. La même observation se fait au microscope : on reconnaît encore l'agglutination précoce, suivie de l'hématolyse tardive. On constate d'ailleurs que le stroma globulaire décoloré persiste, sous forme de masses arrondies transparentes. On a rapporté cette propriété hématolytique à une substance appelée *Hémolysine* ou hématolysine, qui est pour le sérum hématolytique ce que la bactériolysine est pour le sérum bactériolytique. Qu'il s'agisse de bactériolyse ou d'hématolyse, dans les

deux cas, il y a fixation d'une sensibilisatrice spécifique et consommation d'alexine. Dans les deux cas aussi, il y a un accident, mais cet accident diffère selon qu'il s'agit de bactériolyse ou d'hématolyse : pour les vibrions cholériques, l'accident est la transformation granuleuse; pour les hématies, c'est la libération d'hémoglobine. Les deux phénomènes ne sont que deux apparences distinctes d'un seul et même processus. On est amené presque nécessairement à se demander si l'hématolyse spécifique n'est pas un cas particulier de ce qu'on pourrait appeler *la cytololyse*.

En étudiant les sérums bactériolytiques ou hématolytiques, nous avons reconnu l'existence d'une infinité de sensibilisatrices spécifiques; il n'existe par contre qu'une seule alexine, présidant indistinctement à la bactériolyse et à l'hématolyse.

D'autre part quand un microbe est mis en contact avec l'immunsérum correspondant, il fixe une immunisine spécifique contenue dans cet immunsérum, sensibilisatrice spécifique, grâce à quoi, il peut consommer l'alexine sérique. De ces résultats, on peut tirer des applications pratiques. Par exemple on peut caractériser un microbe par la réaction de consommation (on dit aussi, improprement, de fixation) de l'alexine; on peut de même établir qu'un organisme a subi récemment, ou subit présentement telle infection microbienne etc... En présence d'une culture microbienne qui n'a pas été rigoureusement déterminée et qu'on pourrait rapporter à plusieurs espèces, on peut songer à la caractériser par la consommation

d'alexine. Admettons que nous disposions d'une série d'immunsérum, correspondant chacun à l'une des espèces microbiennes entre lesquelles nous hésitions. A une certaine quantité de chacun d'entre eux préalablement chauffés à 55°, nous ajoutons un peu de la mystérieuse culture, puis un peu de sérum frais alexique. L'alexine sera consommé dans le seul mélange où le microbe sera en présence de l'immunsérum correspondant. On reconnaîtra aisément ce mélange en ajoutant à tous les mélanges, des hématies sensibilisées : partout où l'alexine sera présente l'hématolyse se produira; là seulement où elle avait été consommée par le microbe sensibilisé, l'hématolyse ne se produit pas. En réalité, cette méthode est employée spécialement dans le cas de séro-diagnostic de la syphilis.

Répétons que toutes ces substances, agglutinines, précipitines, opsonines, bactériolysines, sensibilisatrices, anti-toxines, immunisines, n'ont comme preuve de leur existence que le phénomène physique qu'elles déterminent.

Actuellement, on tend à considérer que toutes ces propriétés du sérum sont corollaires d'une modification physique de la solution colloïdale que représente le sérum sanguin; à l'exception du fait mis en évidence par l'immunisine, les autres phénomènes dus aux agglutinines, précipitines, lysines, etc... sont réalisés par le mélange du sérum sanguin, solution colloïdale, avec un autre colloïde (les substances albuminoïdes, y compris le protoplasme des corps

microbiens appartenant ainsi au groupe des substances appelées colloïdes).

On sait que le mélange de deux colloïdes, entraîne dans certaines conditions données, la dispersion ou la précipitation de l'un d'eux, et qu'il s'agisse d'agglutination ou de lyse, il s'agit toujours dans ces phénomènes, de réactions de colloïdes entre eux.

CHAPITRE IX

L'IMMUNITÉ ANTIMICROBIENNE NATURELLE ET ACQUISE

Les microbes ne développent leurs effets pathogènes que s'ils ont envahis l'organisme, c'est-à-dire forcé la *barrière* que leur oppose la surface de l'organisme (exception faite pour quelques microbes générateurs de toxines, tels que le bacille diphtérique qui se développe à la surface des muqueuses, sans s'introduire dans l'intimité de l'économie, mais dont les toxines envahissent l'organisme par diffusion). La surface cutanée est représentée par un épiderme, imperméable aux microbes, tant qu'il est intact; les muqueuses sont d'ordinaire revêtues d'un liquide visqueux emprisonnant les microbes et les tenant à distance des cellules épithéliales, en raison de la sécrétion continue de la mucosité. Il y a là des moyens de défense de l'organisme, très intéressants sans doute, parce qu'ils agissent évidemment contre tous les microbes et même plus généralement contre toutes les particules solides apportées par le milieu ambiant, et non pas seulement contre tel ou tel microbe, chez tel ou tel animal.

Nous supposons que les microbes pathogènes, trompant la vigilance des défenses périphériques, ont pénétré dans l'organisme (dans le sang, sous la peau, dans une cavité séreuse, dans les muscles). Dans ces conditions, certains microbes, chez les animaux appartenant à une certaine espèce, se multiplient et se propagent, engendrant une maladie grave et mortelle tandis que ces mêmes microbes, chez les animaux d'une autre espèce, ne se multiplient ni ne se propagent (et dès lors ne provoquent aucun trouble organique, cliniquement appréciable), ou ne se multiplient et ne se propagent que modérément (et dès lors ne provoquent qu'une affection légère et guérissable). Pourquoi?

D'une façon générale, l'immunité naturelle ne relève ni d'un pouvoir microbicide des humeurs, ni de leur incapacité à satisfaire aux besoins alimentaires des microbes, ni d'un pouvoir antitoxique de ces humeurs ou de quelque action qu'elles exerceraient sur le microbe pour l'empêcher de produire, ou tout au moins d'excréter des toxines. L'injection dans le péritoine du cobaye, de bouillon, du sang défibriné d'un animal d'une autre espèce ou des spermatozoïdes de taureau, ou de lapin etc... a montré une double invasion leucocytaire : une première invasion assez précoce, de microphages (polynucléaires), une seconde un peu plus tardive, de macrophages (gros mononucléaire). A chacune de ces invasions, correspond une phase de flux et une phase de reflux, se succédant régulièrement : afflux de microphages, afflux de ma-

crophages, reflux de microphages, reflux de macrophages. Les macrophages qui ont englobé les éléments cellulaires, ne demeurent pas indéfiniment libres dans le liquide péritonéal. Par contre on les retrouve dans l'épiploon, dans les ganglions mésentériques, dans le foie et dans la rate : c'est là que s'achève la destruction intraprotoplasmique, ou comme disent certains auteurs, la digestion intracellulaire (intramacrophagique). Les éléments figurés, gros mononucléaires et polynucléaires sont dits *Phagocytes*, c'est-à-dire cellules mangeuses. La phagocytose s'applique non seulement aux microbes sous leur forme végétative, mais aussi à leurs spores : nous en avons un exemple avec les spores tétaniques. La phagocytose s'observe encore pour les parasites protozoaires, notamment pour les trypanosomes par exemple. Si les microbes en général sont surtout englobés par les microphages, c'est que ceux-ci sont les premiers venus, et que les macrophages, ouvriers de la dernière heure, ne rencontrent plus, bien souvent, que de rares microbes, qu'ils phagocytent d'ailleurs parfaitement bien. Diverses substances favorisent cette phagocytose leucocytaire : le sérum, notamment le sérum humain active la phagocytose de microbes divers. On attribue cette propriété du sérum à la présence d'une substance spéciale, qu'on a appelée *Opsonine*. L'action phagocytaire est favorisée encore par la *Chimiotaxisme* des leucocytes, c'est-à-dire par la propriété qu'ils possèdent de se diriger vers tel point de l'organisme, où se trouvent et d'où diffusent

certaines substances capables de les impressionner. Cependant il existe des agents divers qui atténuent l'activité vitale des leucocytes, ou la favorisent en permettant l'infection d'animaux qui, à l'état normal, jouissent d'une immunité naturelle. En résumé, les phagocytes englobent des microbes vivants et actifs; après les avoir englobés, ils les tuent et les désagrègent et, ce faisant, protègent l'organisme contre les envahisseurs. Donc là où il y a phagocytose totale, il y a immunité naturelle; là où la phagocytose manque ou est insuffisante, il y a infection.

CHAPITRE X

LA DISSEMINATION BACILLAIRE AU POINT DE VUE IMMUNOLOGIQUE, L'ALLERGIE ET L'IMMUNITÉ DANS LA TUBERCULOSE

1^o La dissémination bacillaire au point de vue immunologique.

A. COMPLEXE PRIMAIRE. — Dès le début de l'infection tuberculeuse, il se formerait une sorte de complexe lésionnel pulmo-ganglionnaire que l'on désigne sous le nom de complexe primaire, d'après la terminologie de M. Ranke. Cette localisation stricte serait suffisante pour modifier la réactivité générale de l'organisme aux produits bacillaires ou, plus précisément pour créer l'état allergique.

Les bacilles tuberculeux, quel que soit le type auquel ils appartiennent, se comportent comme des particules inertes dès qu'ils ont pénétré dans la circulation sanguine. La bacillémie s'éteint à bref délai ou se réduit au transport intermittent de quelques germes dispersés dans la masse sanguine.

Si la bacillémie apparaît comme un épiphénomène

constant de la primoïnfection tuberculeuse, ses modalités et ses conséquences, diffèrent, en effet, d'un sujet à l'autre. Tantôt les germes, essaimés en petit nombre par voie sanguine, sont peu à peu détruits dans les organismes où ils se déposent, et les lésions microscopiques qu'ils provoquent, s'effacent sans laisser de trace; tantôt, au contraire, ils s'y installent à demeure, pullulent, et créent de nouveaux foyers actifs, qui deviennent à leur tour la source de nouvelles émissions. Entre ces deux éventualités extrêmes, s'intercalent les processus les plus divers, depuis l'infection qui demeure indéfiniment latente jusqu'aux formes gränuliques rapidement évolutives.

Cette diversité des manifestations chimiques et anatomopathologiques de la primoïnfection bacillaire, résulte de l'intervention de plusieurs facteurs, dont les uns relèvent des circonstances de la contagion, du nombre et de la virulence des germes, de la fréquence des contaminations, et les autres de la réceptivité des sujets, c'est-à-dire de l'aptitude foncière de leurs tissus à se prêter à la prolifération des bacilles, et à subir sous l'influence de l'infection elle-même les modifications réactionnelles qui se traduisent par l'allergie et par l'immunité.

Parallèlement à l'allergie, mais avec un retard évident, l'organisme acquiert la propriété de répondre aux surinfections par des réactions dont l'efficacité va sans cesse croissant.

Toutefois, M. A. Boquet, fera remarquer que la surinfection même tardive de certains organes, le

testicule par exemple, produit encore une lésion évolutive susceptible d'entraîner leur destruction complète. Par la suite, l'hypersensibilité atteint rapidement une très grande intensité; par contre, l'immunité ne progresse qu'avec lenteur. On a constaté que la dispersion des bacilles d'épreuve chez les animaux tuberculeux, loin de gagner à bref délai les ganglions lymphatiques, de passer dans la circulation sanguine, comme chez les animaux neufs, tend à demeurer dans le foyer inflammatoire ou nécrotique que les bacilles ont créé.

Faible encore dans les premières semaines de la première infection, cette bactériopexie locale n'a pas d'autre résultat que de retarder et d'affaiblir la dissémination bacillaire; puis son efficacité augmente au fur et à mesure que la tuberculose vieillit, et l'essaimage des germes de surinfection se restreint peu à peu aux groupes ganglionnaires qui avoisinent la région inoculée.

C'est vraisemblablement un mécanisme analogue qui assure la protection des tuberculeux contre les surinfections endogènes et contre les dangers de la bacillémie. Tantôt ces foyers s'assoupissent, tantôt au contraire, ils conservent une inquiétante activité. S'ils restent perméables, en raison d'une défaillance réactionnelle des tissus, où s'ils le deviennent par suite d'un remaniement inflammatoire de leurs parois, les bacilles risquent d'en franchir le seuil, et d'essaimer au loin. Mais la dissémination de ces germes ne s'effectuera plus alors librement. Les mêmes obs-

tacles qui s'opposeraient aux bacilles apportés du dehors, vont se dresser sur leur chemin. Déjà au pourtour même des lésions d'où ils proviennent, les histiocytes interrompent leur dispersion; s'ils leur échappent, les macrophages du ganglion lymphatique les retiendront; s'ils réussissent néanmoins à pénétrer dans le sang, les cellules phagocytaires de la rate, du foie, de la moelle osseuse, et des poumons se chargeront de les immobiliser.

Ainsi le danger d'une généralisation progressive et irrémédiable par voie sanguine s'évanouit peu à peu.

Dans la mesure où l'immunité acquise renforce la résistance naturelle de l'organisme et selon l'activité des cellules phagocytaires douées de propriétés bactériopexiques, les caractères de l'infection tuberculeuse se modifient profondément. Sauf dans quelques circonstances on ne sait malheureusement pas encore s'orienter d'une façon certaine et décisive dans la thérapeutique des maladies tuberculeuses. Mais d'innombrables exemples de guérison spontanée ont montré que l'organisme peut tirer de lui-même les facteurs de son rétablissement, font espérer que l'on réussira à découvrir les moyens de stimuler à volonté les processus réparateurs qui se montraient impuissants chez tant d'êtres déshérités par la nature.

B. BACTÉRIOLYSE. — Actuellement, on peut considérer comme établi que les constituantes humorales de l'immunité tuberculeuse, représentent des facteurs secondaires, passifs, et très passagers, alors que

les réactions cellulaires jouent ici le rôle décisif.

L'intensité et le degré de destruction des bacilles tuberculeux sont commandés tant par les propriétés du microbe même que par celles du macro-organisme. D'une grande importance est sous ce dernier rapport le degré de résistance à la tuberculose de l'espèce animale, dans l'organisme de laquelle ce phénomène a lieu.

Des données littéraires, il découle que divers organes se comportent différemment vis-à-vis du bacille tuberculeux. La destruction du bacille commence le plus tôt et d'une manière la plus marquée par le foie; elle survient le plus tard et est la moins prononcée dans les poumons. Une plus grande action bactériolytique serait produite, d'après quelques données, sur le germe de la tuberculose, par des extraits provenant du pancréas, de la rate, du tissu musculaire, puis par les extraits leucocytaires provenant du système réticulo-endothélial en général, et de la peau en particulier.

L'infection tuberculeuse représente un processus bilatéral qui mène, d'une part à l'intoxication de l'organisme et à la destruction de ces cellules (cytolyse), de l'autre à la désintégration des agents de l'infection (bactériolyse) et de leur produit toxique.

Il se peut bien que l'état d'allergie dépende dans une mesure considérable, justement de l'activité des constituantes endoprotoplasmiques non dénaturées des bacilles tuberculeux.

Du rapport entre la capacité des deux processus

simultanés et du degré de leur intensité dépend l'issue de l'infection. Les processus de bactériolyse sont « utiles », en tant qu'ils délibèrent l'organisme des agents infectieux; ils sont par contre « nuisibles », en tant qu'ils empoisonnent l'organisme par les produits de désintégration des germes infectieux.

Les processus d'immunité ne sauraient être envisagés du point de vue vitalistique notamment comme « défense de l'organisme ». C'est que dans le processus de bactériolyse, comme dans tous les autres phénomènes qui accompagnent le séjour, la désintégration et l'élimination des agents de l'infection, l'élément de « rationalité », de « conformité au but » fait défaut, ces processus peuvent être tout aussi bien utiles que nuisibles à l'organisme.

Le fait que dans chaque organisme, qu'il soit sain ou malade, qu'il possède une immunité naturelle ou artificielle, les bacilles de Koch puissent subir une destruction plus ou moins prononcée, découle des données précédentes.

Mais la présence dans l'organisme des diverses substances de diverses qualités susceptibles de détruire le bacille tuberculeux, conditionne la diversité des conséquences de ce processus. Les observations montrent que l'organisme sain, peu sensible, et à plus forte raison et dans un degré beaucoup plus marqué l'organisme artificiellement immunisé, possède, la capacité nettement prononcée de détruire le bacille tuberculeux. Mais l'organisme sain d'une espèce très sensible manifeste lui aussi, un certain pouvoir

bactériolytique vis-à-vis du bacille de Koch. On peut parler d'une immunité naturelle quand la destruction, la lyse de l'agent s'effectue rapidement et les produits qui en résultent, n'ont pas d'action toxique sur l'organisme.

Il s'agit d'une « immunité acquise » quand l'intoxication par les produits de désintégration de l'agent infectieux n'a pas amené la destruction des cellules nécessaires à la vie, et que l'organisme a acquis en même temps des substances spécifiques empêchant la réinfection. La durée de la « défense » contre la réinfection dépend du temps, pendant lequel ces substances spécifiques persistent dans l'organisme.

Ces processus ne sont pas en rapport avec les réactions humorales, ils sont intimement liés à l'activité des éléments cellulaires, parmi lesquels, les grands mononucléaires du tissu conjonctif — ces vrais macrophages anti-bacillaires — et les cellules du type des clasmatoctes jouent un rôle prépondérant.

Il faut penser que ce ne sont pas des « mécanismes de défense » isolés qui réalisent la réaction dans l'organisme envahi par le virus tuberculeux; c'est l'ensemble des processus mentionnés, dans leur corrélation déterminée qui crée la résistance à l'infection tuberculeuse. *In vivo*, l'action lytique sur le bacille tuberculeux est intimement liée aux éléments cellulaires riches en composition nucléiques — et les bacilles de Koch, qui sont fort probablement soumis à l'action des nucléases, sont en effet riches en albumines nucléiques. En se fondant sur les données de

littérature, on peut considérer comme établi que dans les organes et les tissus divers de l'organisme animal renfermant des compositions nucléiques, il y a aussi des ferments nucléolytiques.

MM. Levene, Johnson et d'autres ont montré l'importance considérable, au point de vue immunobiologique, des constituantes nucléiques du corps du B. K. auxquelles est liée leur action toxique extrêmement spécifique.

C. ALLERGIE. — Robert Kock conclut que le bacille tuberculeux contient un principe diffusible, capable d'agir favorablement sur la tuberculose, mais toxique à haute dose pour les animaux déjà infectés, et il parvint à extraire cette substance active qui fut désignée depuis sous le nom de tuberculine.

L'hypersensibilité à la tuberculine ou l'allergie, pour employer l'expression de von Pirquet, ne s'établit pas d'emblée après l'infection tuberculeuse.

De même que les maladies d'origine microbienne, de même aussi que l'anaphylaxie et l'immunité, elle ne se manifeste qu'après une période d'incubation silencieuse que l'on désigne sous le nom de période antéallergique ou préallergique.

Dans la pratique courante, on admet que tout individu réagissant à la tuberculine est porteur d'un foyer tuberculeux latent ou actif, occulte ou avéré. Cette règle ne comporte que de rares exceptions qui concernent la lèpre et l'actinomyose chez l'homme, l'entérite hypertrophiante chez les bovidés. Mais la

spécificité des réactions tuberculiniques n'est pas assez stricte pour permettre de distinguer le type des bacilles responsables de l'infection.

Chez l'homme tuberculeux, l'allergie non spécifique est parfois si prononcée que la peau réagit à des substances protéiques banales, telles que le sérum de cheval, le lait de vache ou le simple bouillon de viande.

Au premier examen, les réactions allergiques semblent revêtir les mêmes caractères que les réactions anaphylactiques : les réactions dermiques et le phénomène de Koch rappellent de très près le phénomène d'Arthus, et l'intoxication tuberculinique peut être assimilée à un choc prolongé. Ainsi l'hypersensibilité des tuberculeux ne serait qu'un cas particulier de l'anaphylaxie aux protéines microbiennes : elle résulterait de l'action préparante des protéines du bacille de Koch. Par ailleurs, l'analyse comparée aux réactions allergiques et des réactions anaphylactiques, montre qu'elles diffèrent en de nombreux points.

Chez les cobayes sensibilisés par des protéines bacillaires, les réactions locales aux protéines homologues sont du type anaphylactique, en ce sens qu'elles débutent après une incubation très courte, quinze à trente minutes tout au plus après l'injection d'épreuve, et qu'elles atteignent leur acmé en quelques heures ; les réactions allergiques, par contre ne commencent à se dessiner que vers la 6^e ou la 8^e heure, puis elles se développent rapidement et, le lende-

main il est souvent impossible de les distinguer des réactions anaphylactiques pures.

Du point de vue des réactions générales, les différences sont encore plus prononcées : au choc anaphylactique sans incubation, mortel ou rapidement curable, s'oppose l'intoxication tuberculinique lente et progressive, qui entraîne la mort en quelques heures.

Enfin l'allergie, contrairement à l'anaphylaxie, ne serait pas transmissible par le sang; il n'existerait pas d'allergie tuberculeuse passive.

Une simple comparaison des réactions allergiques dans les infections microbiennes les plus diverses permet de reconnaître qu'elles présentent des caractères identiques.

Réserves faites sur l'intensité de leurs manifestations, les réactions des chevaux morveux à la malléine, de l'homme atteint de brucellose à la mélitine par exemple, ne diffèrent pas des réactions tuberculiniques; d'autre part, les tuberculeux réagissent à des extraits microbiens divers : malléine, trichophytines, streptothricine, filtrats de *Proteus*, comme ils réagissent à la tuberculine. La diversité des substances réactionnelles s'oppose donc à l'uniformité des réponses allergiques, et il est peu probable que ces substances interviennent par l'intermédiaire d'un poison commun libéré par des anticorps spécifiques ou non.

Par contre, en se fondant sur les recherches de Lewis et de Krogh relatives aux réactions urticariennes et anaphylactiques, on peut admettre que la

substance qui déclanche les réactions allergiques provient de l'organisme lui-même.

Il est vraisemblable que, au contact de la tuberculine, les tissus allergiques élaborent en excès des substances comparables à l'histamine ou à la substance H. de Lewis, douées de propriétés vaso-motrices, capables de modifier la perméabilité des capillaires et de léser plus ou moins gravement l'endothélium vasculaire.

L'hypersensibilité tuberculinique serait donc cellulaire et, à ce point de vue, elle ne différencierait des divers types d'hypersensibilité aux protéines végétales ou animales que par la lenteur de ses manifestations et par l'absence d'anticorps circulants, décelables par la réaction de Prausnitz-Kustner.

Si évident qu'il apparaisse, il est difficile d'apporter quelques précisions sur le rôle de l'allergie dans les diverses manifestations cliniques de la tuberculose. Exsudatives par essence et susceptibles de s'accompagner d'altérations tissulaires graves, il semble que les réactions d'hypersensibilité doivent compliquer les réactions infectieuses ou toxiques engendrées par les germes virulents.

On peut supposer, par exemple, que les formes inflammatoires de la tuberculose, spléno-pneumonies, pleurésies, méningites, etc... relèvent moins des effets pathogènes directs du bacille de Koch que de réactions allergiques durables, entretenues par la tuberculine endogène libéré par des corps microbiens.

Le phénomène de Bail, c'est-à-dire l'intoxication produite par une surinfection péritonéale massive, et

le phénomène de Koch, paraissent vérifier cette hypothèse.

Par ailleurs si l'allergie tend à augmenter parallèlement à l'infection, elle peut aussi fléchir sous des influences diverses, naturelles ou provoquées.

Certaines maladies, les maladies éruptives en particulier, la fièvre, l'exposition aux rayons ultra-violets suppriment temporairement la sensibilité du derme à la tuberculine; le traitement intensif par la tuberculine produit également une désensibilisation, une anergie plus ou moins durable que l'on peut renouveler et entretenir. Mais, si complète et si prolongée qu'elle soit, cette suppression ou cette inhibition de l'hypersensibilité tuberculinique ne semble pas modifier les aspects anatomiques de l'infection bacillaire.

D. IMMUNITÉ. — R. Koch avait bien remarqué que les réactions locales (exsudatives, inflammatoires ou nécrotiques), violentes et brèves, ne s'accompagnent ultérieurement d'aucun signe de surinfection : les bacilles d'épreuves sont éliminés avec l'eschare cutané, l'ulcère sous-jacent se cicatrise peu à peu, mais l'adénite de voisinage, constante dans la primo-infection n'apparaît jamais chez les cobayes tuberculeux soumis à une réinfection virulente.

Présentée sous cette forme schématique, l'observation fondamentale de R. Koch tendait à démontrer que l'infection bacillaire entraîne toujours une immu-

nité aussi solide et efficace que l'immunité antivariolique par exemple.

D'autres preuves avaient déjà été fournies, qui ne devaient laisser aucun doute sur l'existence d'une immunité spécifique dans la tuberculose, preuves cliniques avec Marfan qui, dès 1886, avait constaté que les sujets guéris de leurs écoulements avant quinze ans, ne deviennent presque jamais phtisiques; preuves expérimentales avec Calmette et Guérin, Vallée, Römer. Mais les processus immunitaires ne se déroulent pas dans les autres tissus avec la même vigueur que dans le derme. Souvent même, certains organes, comme le testicule, subissent encore les effets pathogènes des bacilles d'épreuves, alors que la peau se montre depuis longtemps réfractaire : l'infection reste localisée, mais évolutive, et il n'est pas rare qu'elle aboutisse à la destruction complète de l'organisme par caséification ou par sclérose.

Non seulement cette variabilité des réponses immunitaires selon la structure histologique des organes fait prévoir la gravité de certaines métastases, mais encore elle indique que les réactions protectrices n'ont pas pour effet la destruction immédiate et complète des bacilles d'épreuve ou des bacilles de surinfection endogène.

Chez les animaux déjà infectés par des bacilles peu virulents, mais assez pathogènes pour conférer une résistance appréciable, la dissémination des germes de surinfection est profondément modifiée : au lieu d'être entraînés presque d'emblée dans les ganglions

avoisinants, ils ne les contaminent qu'après plusieurs jours, puis ils n'émigrent qu'en petit nombre et très tardivement dans la circulation sanguine.

Il semble donc que, chez les animaux déjà infectés, les premières manifestations de la résistance consistent dans le renforcement des réactions cellulaires locales qui immobilisent sur place les bacilles d'épreuves.

Ainsi, en même temps qu'elles augmentent de vitesse et d'intensité, jusqu'à revêtir les caractères d'une réaction allergique précoce, violente et brève, les réactions locales de surinfection ont pour conséquence, non seulement de bloquer les bacilles d'épreuve, mais encore d'amener leur destruction progressive.

Cette régularité et cette lenteur de la destruction bacillaire n'autorisent guère à penser qu'elle résulte de l'intervention d'anticorps préparants, tels que les opsonines, ou d'anticorps lytiques. Quelle que soit sa richesse en opsonines ou en sensibilisatrices, le sérum tuberculeux n'exerce aucune action nocive sur les bacilles de Koch.

On peut donc dire que la sérothérapie antituberculeuse s'est montrée absolument inefficace dans la prévention et dans le traitement de la tuberculose. Il se peut que des substances antagonistes, concentrées dans la lymphe intercellulaire, provoquent une sorte d'agglutination massive des bacilles d'épreuve et concourent ensuite à ralentir ou à empêcher leur dissémination, mais l'immobilisation de ces germes

et, éventuellement, leur destruction, sont l'œuvre des cellules phagocytaires.

Or, toute réinfection a pour effet presque immédiat de produire sur place une réaction inflammatoire dont l'expression la plus typique est le phénomène de Koch.

Dans ce foyer réactionnel, les phénomènes vasomoteurs, les processus exsudatifs, les altérations nécrotiques, se succèdent rapidement pour aboutir à la formation d'une zone plus ou moins frappée de déchéance, qu'une sorte de tissu de granulation isole du tissu environnant.

L'intensité de ces réactions locales est proportionnelle au nombre des germes réinoculés et au degré de l'allergie engendrée par la primo-infection.

D'où l'hypothèse, soutenue par Allen Krause, Rist et d'autres auteurs, suivant laquelle les réactions immunitaires sont étroitement liées aux réactions allergiques, ou plus précisément, que l'immunité n'est qu'une fonction de l'allergie.

Cette opinion se fonde sur ce fait, établi depuis longtemps par Isaëff et Pawlowsky et étudiée récemment par Menkin, que toute réaction inflammatoire met obstacle à la dispersion des particules inorganiques et des germes microbiens introduits dans le foyer.

D'autre part, Opie a démontré que, chez les animaux anaphylactiques, les protéines déchaînantes injectées dans la peau ou sous la peau, ne diffusent pas immédiatement comme chez les animaux neufs;

elles sont bloquées au lieu même d'injection et, sous l'influence des anticorps véhiculés par le sang, elles sont transformées en un complexe toxique connu sous le nom de phénomène d'Arthus.

Il suffisait d'assimiler le phénomène de Koch au phénomène d'Arthus, la réaction allergique locale à une réaction anaphylactique, pour attribuer la bactériopexie immunitaire à un processus analogue à la fixation des protéines déchaînantes. Toute primo-infection s'accompagne tôt ou tard de bacillémie, et la gravité de la tuberculose dépend de la précocité, de l'abondance et de la durée de cette décharge bacillaire initiale dans la circulation sanguine. Si aucune réaction d'immunité n'intervenait, les innombrables foyers viscéraux, ainsi créés dès le début de la maladie, ne tarderaient pas à devenir, à leur tour, la source d'émissions nouvelles, et la tuberculose prendrait immédiatement une allure aiguë, rapidement envahissante comme celle qui est produite sous le nom de type Yersin par inoculation intra-veineuse massive des bacilles virulents.

Or, sinon chez le cobaye et chez le lapin, du moins chez les bovidés et chez l'homme adulte, les poussées bacillémiques, précoces ou tardives, n'aboutissent que d'une manière exceptionnelle à la généralisation granulique : l'éclosion de foyers métastatiques éloignés et même relativement rares au cours de la tuberculose pulmonaire chronique. N'est-ce point là un signe évident d'une immunité acquise contre les surinfections endogènes?

Souvent encore, bien qu'il soit impuissant à détruire les bacilles dans les lésions constituées au cours de la phase préimmunitaire, l'organisme réussira graduellement à les cantonner derrière une barrière fibreuse infranchissable, et il ne conservera d'autres stigmates de cette infection que des reliquats cicatriciels et une sensibilité plus ou moins vive à la tuberculine.

Même dans les formes évolutives les plus sévères, où, isolés en quelque sorte de l'organisme au sein d'un tissu frappé de nécrose et à peu près dépourvu de toute vitalité, les bacilles continuent à végéter sans obstacle : les lésions pulmonaires, par exemple, ne progressent que de proche en proche, par essaimage local, ou par entraînement des matières virulentes dans les voies aériennes.

Des réactions allergiques incessamment renouvelées compliquent alors ces surinfections endogènes quasi-permanentes de voisinage.

L'organe tout entier finit par être envahi; mais en dépit du caractère massif des lésions et du nombre prodigieux des bacilles qu'elles renferment, l'infection offre peu de tendances à se reproduire à distance et à se généraliser.

Enfin l'immunité acquise n'est pas le seul facteur qui entre en jeu pour imprimer à la tuberculose ses allures cliniques si diverses, ni surtout pour activer les processus cicatriciels de guérison.

Toutes conditions égales, relativement au nombre et à la virulence des germes, aux modes, aux circons-

tances et à la fréquence des contaminations, les individus comme les espèces, répondent d'une façon très différente à l'infection bacillaire. Si, chez un trop grand nombre d'entre eux, la maladie s'installe à demeure, elle revêt cependant des aspects cliniques très variés, depuis la broncho-pneumonie et la granulie qui emportent le nourrisson en quelques semaines, jusqu'aux formes torpides interminables, coupées de poussées évolutives équivoques.

Plus encore, même chez le très jeune enfant, l'infection peut tourner court et s'assoupir dans ces formes si fréquentes que nous ne connaissons que par les épreuves tuberculiniques et que nous qualifions de tuberculeuses latentes, occultes ou larvées.

Sans doute, l'immunité acquise intervient pour modifier le cours de l'infection, le ralentir ou l'entraver. Mais en réalité, le sort des tuberculeux se règle moins sur ce facteur que sur les propriétés foncières de leur organisme, sur les qualités des milieux cellulaires et humoraux qu'ils offrent à la végétation des bacilles, ou qu'ils opposent à leur dissémination, bref, sur ces aptitudes innées, encore si obscures, que nous intégrons dans la notion de terrain et qui s'expriment par des réceptivités individuelles infiniment nuancées.

CHAPITRE XI

VACCINATIONS

On sait que certaines maladies ne récidivent pas, les unes pendant de nombreuses années, les autres pendant un temps plus ou moins long : la variole, la scarlatine, la coqueluche ne récidivent pas; la rougeole et la fièvre typhoïde ne réapparaissent que longtemps après la première attaque. Une première atteinte de ces maladies confère une immunité de plus ou moins longue durée, immunité acquise, dit-on, pour la distinguer de cette immunité naturelle dont nous avons parlé. Ces remarquables constatations suggèrent de réaliser l'immunité acquise pour le plus grand bien du sujet, dans des conditions ne présentant pas de danger pour lui. On avait remarqué que celui qui a eu une atteinte de variole peu grave, et dont il a guéri aisément, est immunisé, comme l'est celui qui a eu une maladie très grave, et dont il n'a triomphé que lentement et péniblement. On est amené à réaliser l'immunité acquise en imposant au sujet une maladie bénigne, si la chose est possible. Telles sont les considérations qui ont conduit à la pratique de la *variolisation*. Ainsi en laissant vieillir

une culture très active du microbe, on a pu engendrer une maladie dont la gravité a été en s'atténuant progressivement et régulièrement jusqu'à ne plus se produire. On a désigné sous le nom de *vaccin*, les microbes de culture vieillis ou modifiés par d'autres artifices, celui qui provoque la maladie guérissable est immunisant, par analogie à la vaccination Jennerienne. Toutefois la méthode d'immunisation antirabique met en évidence avec une netteté si particulièrement remarquable cette possibilité d'immuniser, sans qu'il ait été nécessaire de provoquer une maladie même légère, qu'on peut dire que cette importante possibilité nous a été révélée par cette méthode. La vaccinothérapie est pratiquée à titre préventif et quelquefois mais très sagement, dans les cas d'affections de gravité faible, à évolution lente et traînante, prenant volontiers le caractère chronique (certaines staphylococcies, bien localisées, par exemple, ou certaines gonococcies à forme chronique). L'immunité antimicrobienne active (*vaccin*) est caractérisée par la lenteur de son établissement et par sa longue durée; l'immunité anti-microbienne passive (sérum antimicrobiens), par la précocité de son établissement et par sa courte durée. Enfin dans le cas de la revaccination antivariolique et très ultérieurement, on constate, qu'il y a deux particularités remarquables : la précocité de la rougeur et l'avortement de la pustule, ce dernier traduisant l'immunité partielle. Dans le cas de la cutiréaction et de l'ophtalmo-réaction, nous avons bien la congestion précoce.

On range tous ces faits sous le nom d'immunité partielle ou *l'allergie*. M. A. Lemierre affirme que si une atteinte de fièvre typhoïde entraîne à sa suite une immunité définitive et si absolue, c'est sans doute parce que au cours de cette maladie l'organisme demeure imprégné d'antigène typhique d'une façon durable et continue. Il semble logique que l'immunisation artificielle doive, autant que possible, chercher à réaliser quelque chose d'analogue et à multiplier les contacts des humeurs et des tissus avec cet antigène spécifique. Toutefois, le Professeur Tanon et M. Cambessédès afin de réduire au minimum les réactions générales provoquées par les injections, conseillent de pratiquer avant la vaccination antityphoïdique, une intradermo-réaction, en utilisant soit un antigène extrait du bacille d'Eberth, soit plus simplement un ou deux dixièmes de centimètre cube d'une dilution au quart dans le sérum physiologique de vaccin T. A. B. de l'Institut Pasteur.

Si la réaction érythémateuse locale est faible ou nulle, il est à peu près certain que la réaction générale post-vaccinale sera extrêmement atténuée ou fera défaut : on pourra alors d'emblée injecter une assez forte quantité de vaccin puis compléter en une seconde injection la dose totale habituellement prescrite. S'il se produit un placard érythémateux net, on peut en conclure que la réaction post-vaccinale risque d'être d'autant plus intense que ce placard érythémateux est plus large et plus saillant. En pareil cas, la quantité initiale de vaccin devra être

faible et l'on complètera la dose vaccinale totale aux prix de 2 ou 3 injections supplémentaires.

Enfin la vaccination initiale a engendré, suivant l'expression de Zoeller, un état de réactivité acquise, grâce auquel s'opère ce bond antitoxique à l'occasion d'une seule injection de rappel du vaccin spécifique, capable de rehausser une immunité faiblissante, surtout si celle-ci a été obtenue précédemment au prix d'un nombre suffisant d'injections.

M. G. Ramon étudie la diphtérie des vaccinés et les raisons qui peuvent être à l'origine de ces diphtéries. Elles sont parfois dues à une immunité insuffisante, parfois à des défaillances de technique.

Pour l'auteur, la méthode des vaccinations associées apparaît à la lumière des résultats déjà acquis, comme un perfectionnement certain des méthodes d'immunisation.

Elle synthétiserait en elle-même tous les progrès réalisés depuis dix ans, grâce aux vaccinations anatoxiques. En somme l'antitoxine produite par l'injection de l'anatoxine diphtérique est le seul témoin de l'état d'immunité.

L'observation de 209 enfants vivant dans un milieu tuberculeux contagieux, dont 147 vaccinés au B. C. G. et 62 témoins (non vaccinés), démontre que la morbidité et la mortalité tuberculeuse pendant la première année sont trois fois moindres chez les enfants vaccinés au B. C. G. que chez les non vaccinés. Cette morbidité tuberculeuse chez les enfants vaccinés au B. C. G. est causée surtout par le manque d'iso-

lement des enfants pendant le temps qui précède l'immunité.

Cependant les vaccinations ne peuvent pas remplacer, mais compléter l'activité des armements modernes médico-sociaux antituberculeux.

On sait en effet depuis longtemps que des anticorps de la coqueluche apparaissent normalement chez les enfants malades environ quinze jours après le début de la maladie. Il semble donc que la vaccinothérapie ne puisse avoir d'autre effet utile que de hâter ou d'intensifier leur production; aussi l'efficacité de la méthode paraît-elle conditionnée, dans une large mesure, par la rapidité d'action du vaccin. Or, les déterminations précises effectuées par MM. Kristensen et Larsen en 1926 montrent que les anticorps apparaissent beaucoup plus rapidement à la suite de la vaccination qu'au cours de la maladie.

Ces résultats théoriques autorisent à croire à l'efficacité de la vaccinothérapie qui, du reste, ressort également de l'ensemble des observations recueillies au cours de l'application de cette méthode, vieille aujourd'hui de plus de 20 ans.

On a démontré que l'immunité passive antimicrobienne dépend essentiellement de la phagocytose, comme l'immunité active antimicrobienne. Chez les sujets immunisés (activement ou passivement), la phagocytose se produit par un microbe qui échappe à l'englobement par les leucocytes chez l'animal neuf — ou bien, elle se produit plus rapidement et plus complètement que chez l'animal neuf, toutes condi

tions étant égales. On peut supposer que la substance du sérum antimicrobien agit sur les leucocytes pour exalter son pouvoir phagocytaire, ou bien qu'elle agit sur le microbe pour le modifier et le rendre plus phagocytable, à moins qu'elle n'agisse à la fois sur les deux éléments. La propriété des sérums antimicrobiens de favoriser la phagocytose, est dite pouvoir opsonique spécifique.

CHAPITRE XII

LA RÉSISTANCE DE L'ORGANISME ET LA VIRULENCE MICROBIENNE

La capacité défensive d'un organisme vis-à-vis d'un microbe pathogène est appelée résistance et on distingue une résistance absolue (quand le microbe ne provoque aucun accident chez l'animal inoculé) et une résistance relative (quand il y a des accidents atténués). La résistance relative est d'ailleurs plus ou moins grande, plus ou moins durable, plus ou moins efficace. On parle aussi de réceptivité, ce qui est l'inverse de la résistance : on désigne en effet sous ce nom la propriété que possède un organisme de contracter une maladie du fait de l'invasion microbienne, et on considère des réceptivités grandes ou petites, etc...

La capacité offensive d'un microbe est dite virulence (virulence microbienne personnelle, virulence globale). La résistance des organismes à l'infection correspondant à un microbe donné toujours le même, est fonction de l'espèce animale, fonction de l'âge de l'animal en expérience et enfin peut-être fonction des conditions biologiques ou médicamenteuses aux-

quelles est soumis l'animal. La résistance d'un organisme à une infection microbienne donnée est souvent modifiée par l'existence d'une autre infection microbienne, évoluant dans l'organisme considéré (diphthérie mixte).

Les microbes peuvent être atténués par le vieillissement de leur culture, par l'action d'antiseptiques utilisés dans des conditions et à des doses convenables; enfin ils peuvent être atténués par passage de l'organisme d'un animal dans l'organisme d'un autre animal convenablement choisi : il y a là une question d'empirisme pur, car rien ne permet de dire si un tel transport atténuera, respectera, ou exaltera sa virulence. La virulence est donc une qualité éminemment variable et plastique, que nous pouvons modeler à peu près complètement à notre gré.

Comment les microbes se multiplient-ils dans l'organisme avec une rapidité plus ou moins grande qui s'oppose à la phagocytose?

Pour les microbes toxigènes, la propriété de produire la toxine en quantité plus ou moins grande, toutes conditions égales, est assurément un élément de virulence. La mobilité que présentent certains microbes, semble leur venir en aide pour éviter la prise leucocytaire, pour se multiplier et pour infecter l'organisme. Certaines espèces de microbes peuvent créer, dans des conditions déterminées tout au moins, des appareils de protection, auréoles et gaines défensives, grâce auxquels ils se soustraient à l'englobement phagocytaire.

Les streptocoques présentent d'innombrables degrés de virulence faciles à obtenir : les streptocoques virulents pour un animal donné, sont aptes à fabriquer l'auréole quand ils sont inoculés à dose suffisante dans l'organisme; les streptocoques peu virulents sont dépourvus de cette propriété.

Lorsque la bactériodie est soumise aux actions qui l'atténuent et la transforment en vaccin, elle perd la propriété de fabriquer une gaine.

Certaines espèces microbiennes enfin peuvent se laisser phagocyter, mais ne subissent pas de digestion intraleucocytaire, continuant à vivre, à se développer après leur englobement. On cite les gonocoques dans l'infection blennorragique de l'homme. Cette résistance à la digestion intraleucocytaire est un élément de virulence, quand elle se manifeste.

CONCLUSION

L'immunité antitoxique se traduit en général par la présence dans le sang d'anticorps, elle est transmissible passivement par l'injection de ces anticorps; elle peut également être transmise héréditairement par voie transplacentaire, à la façon d'une immunité passive.

A côté de cette immunité de réinfection, il faut citer un autre genre d'immunité acquise, dont la connaissance est plus récente, et dont le mécanisme nous échappe encore par de nombreux points : c'est l'immunité de surinfection.

Elle est le propre du sujet infecté qui vit en symbiose avec le germe infectant. Elle dure autant que dure cette symbiose. Elle consiste essentiellement en la faculté par l'individu ainsi infecté de résister aux infections exogènes, et en la capacité d'en limiter plus ou moins la dissémination endogène; mais elle est incapable de débarrasser complètement l'organisme du germe infectant, le premier foyer initial continuant son existence, et assurant par cela même la pérennité de cette immunité.

C'est l'immunité ainsi comprise, c'est-à-dire l'immunité de surinfection qu'on rencontre sous ses dif-

férents aspects dans l'infection tuberculeuse de l'homme et des animaux. On a rangé sous le nom de phénomènes allergiques ce nouvel état dans lequel vont se trouver l'homme et l'animal. Aussi, malgré les nombreuses obscurités dont cette question est encore parsemée, malgré les multiples interrogations que nous devons laisser sans réponse précise, il nous a paru utile de synthétiser les connaissances sur ce sujet.

Allergie et immunité coexistent le plus souvent chez le même individu. Ces états vont se pénétrer l'un l'autre, et la question de leurs rapports est un des points les plus intéressants de notre étude. Le problème des rapports de l'allergie et de l'immunité, de l'allergie et de l'anaphylaxie n'est pas encore clos.

Paraf montre le peu de valeur pratique des formules hémoleucocytaires, des méthodes sérologiques, mais l'immense intérêt des réactions tuberculini-ques : « Interroger l'allergie est bien souvent » dit-il « explorer l'immunité du sujet ». Le rôle du B. C. G. créateur inoffensif d'état allergique, mettant les nouveau-nés à l'abri d'une infection accidentelle par petites doses, ou doses moyennes de virus, est indiscutable.

Bezangon a soutenu, avec Philibert, comme Calmette l'admettait d'ailleurs lui aussi, que l'allergie n'est pas un phénomène d'immunité, mais bien seulement, comme la plupart des réactions antigènes-anticorps un témoin d'infection, un témoin d'agression.

En somme, on peut dire que dans l'état actuel, il ne faut pas confondre l'immunité et l'allergie. Chacun de ces états n'est sans doute pas indispensable à l'autre, mais ils coexistent le plus souvent, et varient dans le même sens.

L'allergie apparaît comme un facteur utile grâce aux réactions congestives et nécrotiques qu'elle provoque, elle aide puissamment l'organisme à se débarrasser du microbe.

L'allergie n'est pas toute l'immunité, elle n'est même pas le support de l'immunité acquise. C'est une influence protectrice, additionnelle qui se surajoute à l'immunité naturelle ou acquise du sujet. La cohérence, l'unité vitale de l'être vivant, ont leur origine dans le processus constructif naturel; l'organisme a tendance à se réparer et non à s'user. C'est un pouvoir étrange que possède l'organisme de faire face à une situation nouvelle par des changements réalisant des adaptations nouvelles.

Nous ignorons la nature de cette sorte de « solidité » organique. Est-elle due à la structure même des cellules, aux substances chimiques qu'elle synthétise, à la manière dont les organes sont englobés en un tout par les humeurs et par les cellules?

On sait que pendant ces vingt-cinq dernières années la fréquence des maladies infectieuses a diminué d'une manière frappante. Ce changement ne vient pas seulement de la diminution des maladies infectieuses, mais aussi des modifications dans la constitution des tissus et des humeurs. La connaissance des

processus de réparation a favorisé pour une très grande part la chirurgie moderne. Sans l'existence des fonctions d'adaptation, la chirurgie ne pourrait traiter une plaie. L'adaptation aux agents pathogènes a deux aspects différents. D'une part, elle tend à empêcher leur pénétration dans le corps et à les détruire. D'autre part, elle répare les lésions produites par eux, et fait disparaître les substances toxiques, engendrées par les bactéries, ou par les tissus eux-mêmes.

La maladie n'est que le développement de ces processus. Par la modification physique de la solution colloïdale que représente le sérum sanguin, les substances chimiques définies provoquent des réponses adaptives de l'organisme. L'existence de ces réactions d'adaptation a conduit à la vaccination et à l'emploi de sérums thérapeutiques.

Les cellules manifestent alors des propriétés qui, dans la vie ordinaire restent virtuelles; leurs réactions tendent à rendre le milieu intérieur délétère pour les bactéries, et à stimuler toutes les activités organiques.

Les leucocytes se multiplient, sécrètent des substances nouvelles, subissent les métamorphoses dont les tissus ont besoin, s'adaptent aux conditions imprévisibles, créées par les facteurs pathogènes, par la défection des organes, la virulence et l'accumulation locale des bactéries. Nous ne pouvons pas donner à l'homme la forme de santé désirable sans prendre en considération sa vraie nature.

Seul, ou à l'aide des sérums spécifiques et de mé-

dications chimiques et physiques qui ne sont pas tout à fait spécifiques, le patient lutte contre les bactéries envahissantes.

La simple administration au malade de substances chimiques dont il a besoin ne lui apporte pas la véritable santé. Il faut rendre les organes capables d'assurer eux-mêmes la production de ces substances chimiques dans le corps.

Il faut considérer enfin ces aptitudes innées, encore si obscures, que nous comprenons dans la notion de terrain et qui s'expriment par des réceptivités individuelles infiniment nuancées.

Vu : le Président de la thèse,

L. TANON.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- DUREN (A.). — Où en est la question de la vaccination contre la fièvre jaune. *Bruxelles médical*, n° 14, 1935, p. 300.
- FRIÉDA (H.), FRASER et DONALD (T.), FRASER. — Réaction de Dick et vaccination contre la scarlatine. *Off. int. Hyg. Publ.*, t. XXVI, 1934, p. 1958.
- ISABOLINSKI (M.) et JUDENITSH (W.). — Sur l'immunisation mixte du cobaye avec l'anatoxine diphtérique. *Giornale di BATTERIOLOGIA e IMMUNOLOGIA*, vol. XII, 1934, p. 99.
- KRISTENSEN (M.) et AHREND LARSEN (S.). — Production d'anticorps après la vaccination contre la coqueluche. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie*, 1926, t. 95, p. 1110.
- MAGRASSI (F.). — Immunité locale, tissulaire et cellulaire. Données expérimentales. Edition de l'Inst. Sérothérapique milanais, 1935, p. 321.
- MÉTALNIKOV. — Sur l'hérédité de l'immunité acquise. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, Paris, t. 179, p. 514 (1924).
- MINOVICI. — *B. S. ch. biol.*, 1927.
- NICOLLE (Ch.). — L'immunité et l'immunisation contre le typhus exanthématique (Position et état actuels de la question). *Revue d'immunologie*, t. I, 1935, p. 9.

- RAMON (G.). — Les vaccinations associées dans la pratique. *Revue d'immunologie*, t. I, 1935, p. 37.
- RAMON (G.), DEBRÉ (R.) et BERNARD (J.). — Sur les variations de la teneur en antitoxine dans le sérum des sujets atteints de diphtérie et soumis à la sérothérapie spécifique. *C. R. Soc. Biol.*, 114, 1933, p. 1091.
- RAMON (G.) et NÉLIS (P.). — L'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle; l'immunité antidiphtérique naturelle. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 119, 1935, p. 431. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 116, 1934, p. 1248.
- RAYAUT (P.). — Premier congrès des dermatologistes et syphilographes de langue française, Strasbourg, 1923.
- RICH, VERM. — *Agric. Exp. Sta. Bull.*, n° 230 (1923).
- SEZARY (A.). — Signification pathogénique des réactions aux tests cutanées. *Bulletins de la Société française de dermatologie*, 1935, n° 1.
- SEZARY (A.) et MAURIE (G.). — La pratique des tests cutanés dans les états d'intolérance. *La presse médicale*, 23 mai 1932, n° 24, p. 465.
- TANON (L.) et CAMBÉSSÉDÈS (H.). — La vaccination antityphoïdique chez l'enfant. Ses indications. *Revue française de puériculture*, 1933, t. I, n° 2.
- La vaccination antityphoïdique chez l'enfant. Ses méthodes. *Revue française de puériculture*, 1934, t. 2, n° 3.
- TEISSIER (P.) et COSTE (F.). — De la valeur diagnostique du « test » bactériologique streptococcique dans l'interprétation de la scarlatine.

TZANCK (A.) et OUMANSKY (V.). — Allergie (dix sens différents pour un même terme). *La presse médicale*, 29 avril 1933, n° 34, p. 90.

VALLÉRY-RADOT (P.), MAURIE (G.) et HUGO (M^{me} A.). — Désensibilisation ou accoutumance. *La presse médicale*, n° 30, 14 avril 1934.

— Désensibilisation ou protection temporaire chez le lapin sensibilisé. *La presse médicale*, n° 54, 7 juillet W1934.

ZEYLAND (I.) et PIASECKA-ZEYLAND (M^{me} E.). — Essai de l'efficacité du vaccin B. C. G. chez les nourrissons. *Ann. Inst. Pasteur*, ft. LIV, f1935, p. 86.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	9
CHAPITRE I. — <i>La présence des microbes</i>	11
— II. — <i>Conditions de la vie des microbes</i>	13
— III. — <i>Les diastases microbiennes</i>	19
— IV. — <i>Les maladies microbiennes</i>	22
— V. — <i>Les toxines microbiennes. Les protéines toxiques et les venins</i>	27
1° Les toxines microbiennes.	27
2° Les protéines toxiques et les venins	30
CHAPITRE VI. — <i>L'immunité antitoxique. Séro-prévention (sérum convalescent)</i>	34
1° L'immunité antitoxique	34
A. Immunité naturelle. Immunité acquise.	34
B. Immunité locale tissulaire et cellulaire.	
Données expérimentales	44
C. Immunité héréditaire	45
D. Immunité croisée.	47
E. Immunité mixte	47
F. Cholestérol et immunité	48
2° Séro-prévention (Sérum convalescent)	49
CHAPITRE VII. — <i>Anaphylaxie. Hypersensibilité. Intolérance. Idiosyncrasie. Allergie. Le problème de la désensibilisation</i>	53

1 ^o Anaphylaxie	53
2 ^o Hypersensibilité. Intolérance. Idiosyncrasie. Anaphylaxie. Allergie.	56
3 ^o Le problème de la désensibilisation spécifique dans l'anaphylaxie.	59
CHAPITRE VIII. — <i>Les sérums précipitants et les sérums agglutinants. Les sérums bactériolytiques, hémolyti- ques et l'alexine</i>	61
1 ^o Les sérums précipitants et les sérums aggluti- nants.	61
2 ^o Les sérums bactériolytiques, hémolytiques et l'alexine	65
CHAPITRE IX. — <i>L'immunité antimicrobienne natu- relle et acquise.</i>	72
CHAPITRE X. — <i>La dissémination bacillaire au point de de vue immunologique. L'allergie et l'immunité dans la tuberculose</i>	76
A. Complexe primaire	76
B. Bactériolyse	79
C. Allergie	83
D. Immunité	87
CHAPITRE XI. — <i>Vaccinations.</i>	94
CHAPITRE XII. — <i>La résistance de l'organisme et la vi- rulence microbienne.</i>	100
CONCLUSION.	103
BIBLIOGRAPHIE.	108

